

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**AZOMETIN-ILIDEK;
CIKLOADDÍCIÓK ÉS ELEKTROCIKLIZÁCIÓK**

Nyerges Miklós

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémiai Technológiai Tanszék
2006

Dave Bendell emlékének

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt Tőke László egyetemi tanárnak, az MTA rendes tagjának kell köszönetet mondanom, aki a téma indulásától kezdve a disszertáció átnézéséig – több mint egy évtizeden át – minden munkafázisban messzemenő támogatást nyújtott. Köszönöm Bitter István egyetemi tanárnak, hogy egyetemi oklevelem megszerzését követően a figyelememet a témára irányította és a későbbiekben is ötleteivel, észrevételeivel egy-egy probléma tisztázásához hozzásegített.

Köszönettel tartozom Paul W. Groundwater-nek akivel PhD disszertációm elkészítése óta számos közös témán dolgoztunk és jó ötletei mellett mindig önzetlenül osztotta meg velem a neki mindig bővebben rendelkezésére álló lehetőségeit.

Mindig hálával gondolok Sir Derek H.R. Barton, Otto Meth-Cohn és Chwang Siek Pak professzorokra akiktől a rengeteg szerves kémiai ismeret mellett minden kétséget kizáró bizonyosságot kaphattam arról, hogy a tudományos kutatáshoz szükséges szellemi frissesség jóval a nyugdíjkorhatár felett is rendelkezésünkre állhat, sőt a hosszú évek tapasztalata a legjobb számítógépes adatbázisoknál is sokkal többet ér (hát még akkor ha a tudást birtokló személy az adatbázisokat is használja...)

Hivatalos és „nem-hivatalos” PhD hallgatóim preparatív segítsége nélkül ez az összeállítás nem készülhetett volna el. Közülük Fejes Imrét, Virányi Andreát, Tóth Juditot, Arany Andreát, Rudas Mónikát, valamint Sunderland-i posztdoktori időszakomból Toquir Sharif-ot, Ian Garnett-et és Weimein Zhangot kell kiemelnem.

Hálás lehetek a munkában való részvételében néhány kiemelkedő képességű hallgatónak is akik a diplomamunka készítéséhez szükségesnél jóval több időt töltöttek a disszertációban is szereplő témák vizsgálatával: Pintér Áron, Németh Brigitta, Berhész István, Gajdics László, Marth Gabriella, Somfai Barbara.

Őszinte hálával emlékezem Dr. Dave Bendell-re aki a Sunderlandi egyetemen posztdoktori ösztöndíjas időszakom során bevezetett az NMR-, IR- és tömegspektroszkópia rejtelseibe és egészen a tavalyi évben bekövetkezett tragikus haláláig a hozzá eljuttatott mintáim teljeskörű elemzését mindig gyorsan és megbízhatóan elvégezte.

Az NMR vizsgálatok egy részének elvégzésért köszönettel tartozom Dancsó Andrásnak és Szölőssy Áronnak. A röntgenkrisztallográfiás felvételekért David Hibbsnek és Joe Colesnak tartozom hálával akik Michael B. Hursthouse professzor irányításával dolgoztak.

A MOPAC PM3 számításokat Roz Andersonnak köszönhetem.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1
2. Az azometin-ilidekről	4
2.1. Az azometin-ilidek előállítása és 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciói	5
2.1.1. Aziridinből történő dipólképzés	5
2.1.2. Deszililezéses módszerek	7
2.1.3. A dekarboxilezéses módszer	8
2.1.4. Tautomerizációs módszerek	11
2.1.5. Nitrogén-metallálási módszerek	12
2.1.6. A „münchon”-ok	15
2.1.7. Azometin-ilidek aldehidek vagy ketonok és <i>N</i> -alkil- (vagy <i>N</i> -aril-) α -aminosavak kondenzációs reakciójából	16
2.1.8. Deprotonálásos módszer	18
2.1.9. Oxazolin-intermedieren keresztül történő azometin-ilid képzés	19
2.1.10. <i>N</i> -oxidokból történő azometin-ilid képzés	20
2.1.11. Nem-stabilizált azometin-ilidek előállítása (2-azaallil)-sztannátokból	21
2.1.12. Karbénokból vagy fém-karbenoidokból történő ilidképzés	22
2.1.13. Egyéb módszerek	23
2.2. Az azometin-ilidek egyéb reakciói	25
2.2.1. [1+3] Cikloaddíciók	25
2.2.2. [6+3] Cikloaddíciók	26
2.2.3. Azometin-ilidek 1,5-dipoláris elektrociklizációja	26
2.2.4. 1,7-Elektrociklizációk	29
2.3. Az azometin-ilidek néhány fontosabb szintetikus alkalmazása	34
Az azometin-ilidek új reakciói – Saját kutatási eredmények	40
3.1. Az azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióinak vizsgálata	40
3.1.1. Alkalmazások természetes anyagok analogonjainak előállítására	40
3.1.1.1. Spiro-oxindol alkaloid-analagonok előállítása	40
3.1.1.2. A martinellin-alkaloidok gyűrűrendszerének szintézise	50
3.1.1.3. A pirrolo[3,4- <i>c</i>]kinolin gyűrűrendszer felépítése	54
3.1.1.4. Kísérletek preussin analagonok előállítására	58
3.1.2. Az 1,3-dipoláris cikloaddíciók vizsgálata során felfedezett új módszerek	63
3.1.2.1. Azometin-ilidek és nitro-etilén szimultán előállítása	63
3.1.2.2. Új eljárás pirrol-származékok előállítása	66
3.1.2.3. Cikloaddíciók 4 <i>H</i> -pirán-4-on származékok körében	70
3.1.2.4. Azometin-ilidek cikloaddíciója 3-nitrokromén származékokra	75

3.1.2.5. Poliszubsztituált pirrolidin származékok enantioszelektív szintézise	81
3.1.3. Dipoláris cikloaddíció alapuló három komponensű – egyedényes („one-pot”) reakciók	85
3.1.3.1. Oxazolidinek és 1-aril-2-dimetilamino-etanolok szintézise	85
3.1.3.2. Pirrolo[2,1- <i>a</i>]izokinolinok előállítása 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióval	87
3.1.3.3. 1,4-Dipólok új reakciói	89
3.2. Azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakcióinak vizsgálata	95
3.2.1. Az 1,7-elektrociklizációs reakciókban alkalmazható azometin-ilidek kiválasztása	95
3.2.1.1. Az <i>N</i> -szubsztituátlan, észterstabilizált azometin-ilidek reakciói - Didehidroaminosav észterek (DDAA) új szintézise	95
3.2.1.2. Az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen oldalláncot tartalmazó, <i>N</i> -szubsztituátlan, észterstabilizált azometin-ilidek reakciói – Piperazin-karbonsavak előállítása	104
3.2.1.3. Dekarboxilezéses úton előállított, nemstabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakciói	106
3.2.3. Új heterociklusok előállítása elektrociklizációs reakciókkal	112
3.2.3.1. Pirrolo[3,4- <i>c</i>]kinolinok előállítása 1,5-dipoláris ciklizációval	112
3.2.3.2. Benz[5,6]azepino[4,3- <i>b</i>]indolok előállítása 1,7-dipoláris ciklizációval	116
3.2.3.4. Benz[5,6]azepino[2,1- <i>a</i>]izokinolinok és benz[5,6]azepino[2,1- <i>a</i>]-□-karbolinok előállítása 1,7-dipoláris ciklizációval	118
3.2.3.5. Pirrolo[2,1- <i>a</i>]izokinolinok előállítása azometin-ilidek 1,5-dipoláris ciklizációjával – A lamellarin-alkaloidok gyűrűrendszerének egyszerű szintézise	121
3.2.4. 1,7-Dipoláris ciklizáció nitro-csoport részvételével – Indazol- <i>N</i> -oxidok új szintézise	125
3.2.5. Elektrociklizációs kísérletek konjugált nitronokkal, nitril-oxidokkal és nitril-ilidekkel	130
4. Összefoglalás	138
5. Irodalomjegyzék	148
7. A disszertáció alapjául szolgáló közlemények listája	162

1. Bevezetés

A tudományok fejlődése nagyon gyakran olyan emberi erőfeszítéseknek köszönhető, melyek a Természet másolására törekszenek. Így van ez a szerves kémiában is a természetben előforduló anyagok mesterséges előállításával, "lemásolásával" kapcsolatban. Hosszú ideig ezek szintézise a Természet saját privilégiuma volt; a sok királis centrumot tartalmazó, bonyolult molekulák felépítése a korrekt konfiguráció figyelembevételével csak nagyon kevés kutatónak sikerült. Az újabb és újabb kémiai reakciók, vizsgálati módszerek felfedezése egyre több és több eszközt adott a szerves kémikusok kezébe, s ezeknek eredményeképpen ma a tudományág robbanásszerű fejlődésének lehetünk tanúi.

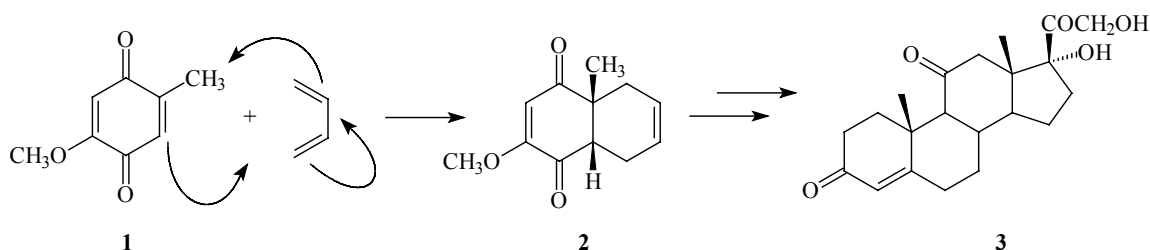
A hagyományos szerves kémia módszerein túlmenően az utóbbi évtizedben nemzetközi méretekben bontakozott ki az a tendencia, melynek lényege a periciklusos reakciók széleskörű felhasználása szintetikus problémák egyszerű és gyors megoldása érdekében. Az ilyen reakciókkal megvalósított szintézis a legtöbb esetben minimális lépésszámmal is bonyolult molekulák felépítéséhez vezethet. További előnyük a könnyen megjósolható végeredmény, az enyhe körülmények, a nagyfokú regio-, sztereo-, és enantioszelektivitás.

Periciklusos reakciók

A periciklusos reakciók egyik fő családjával, a cikloaddíciós reakciók kémiájával foglalkozó tudományos közlemények egyre gyarapodó száma jelzi, hogy ez a reakciótípus úgy a szerves kémia oktatását mind kutatását tekintve ugyanolyan fontos, mint a sokkal régebben ismert és tanulmányozott szubsztitúciós, eliminációs, vagy éppen addíciós reakciók. Egy gyakorló szerves kémikus örökké olyan reakciókról álmodik, amely katalizátor nélkül, enyhe körülmények között kvantitatív termeléssel játszódik le - ezeknek a követelményeknek például az 1928-ban leírt Diels-Alder cikloaddíciós reakció gyakran megfelel. *Otto Diels* és *Kurt Alder* nagyszerű felfedezését 1950-ben Nobel díjjal ismerték el.

Diels és *Alder* szinte azonnal felismerte az általuk felfedezett új reakció jelentőségét és úgy vélték, hogy az nem csak elméleti szempontból rendkívül érdekes, de gyakorlati haszna is nagy lesz. Így már akkor azt jósolták, hogy cikloaddíciós reakciójuk felhasználásával bonyolult szerkezetű vegyületek, természetes anyagok, mint szteroidok, terpének és talán alkaloidok is könnyen felépíthetők lesznek. Hogy ezt ők már nem valósíthatták meg, az részben annak tulajdonítható, hogy elvonta figyelmüket a különleges reakció mechanizmusának vizsgálata, részben pedig a II. világháború, amely mindenféle kutatómunkát lehetetlenné tett az akkori Németországban.¹

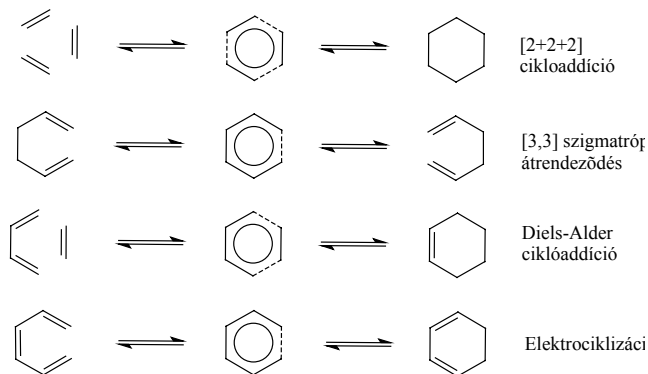
Az első alkalmazások 20 évvel később jelentek meg a szakirodalomban: A kortizon *Woodward* által megvalósított totálszintézise az első, melyben a Diels-Alder reakció elvitathatatlanul kulcsszerepet játszik.



1. ábra A kortizon Woodward-féle szintézise

Azokban az időkben, a kor színvonalának megfelelően, egyszerű ciklusos elektron-eltolódásként jellemezték ezt és a hasonló, akkoriban már ismert reakciókat, melyekben két új σ -kötés jön létre egy π -kötés megszűnésével egy időben. A pályaszimmetria szerepének felismerése ezen reakciók menetében mérföldkő volt a szerves kémia történetében. A Woodward-Hoffmann szabályok nemcsak egy általánosan alkalmazható definíciót jelentettek a periciklusos reakciókra, hanem magyarázatot és egyben előrejelzést adtak a cikloaddíciók lejátszódásának lehetőségére és azok várható regio- és sztereokémiai lefutására.^{2,3}

Az elmélet segítségével az addig rejtélyesnek tűnő mechanizmusú reakciók sorát sikerült könnyen áttekinthető rendszerbe szervezni, és új, lehetséges átalakításokat előre jelezni. Jó példa erre az ábrán feltüntetett, első ránézésre lényegesen különböző, ám mechanizmusát tekintve szoros rokonságban álló átalakulás: a [2+2] cikloaddíció, a [3,3]-szigmatróp átrendeződés, a Diels-Alder cikloaddíció és a hexatrién elektrociklizációja. Ezek során egyformán hat - hat elektron egyidejű elmozdulásával történik a kötésrendszer különböző mértékű átrendeződése.⁴

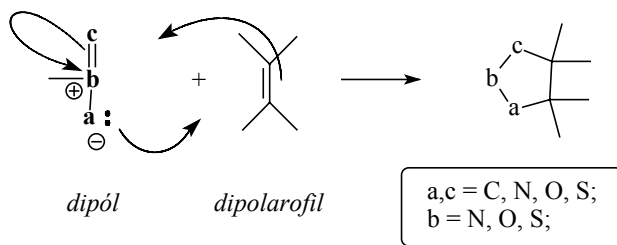


2. ábra Periciklusos reakciók hat π elektron részvételével

Az 1,3-dipoláris cikloaddíciók

Ezzel egy időben vált ismertté egy új általános elv az 5-tagú heterociklusos gyűrűk szintézisére, amely hamar széleskörű alkalmazást nyert. Ez a felfedezés, mint oly sok hasonló, elsősorban az elődök munkájának rendszerezésén és egy általános rendező elv felismerésén alapult, ugyanis az első 1,3-dipoláris cikloaddíciót már *Eduard Büchner* leírta 1888-ban Münchenben publikált tanulmányában, amelyben tanítója *Theodor Curtius* által felfedezett etil diazoacetát telítetlen karbonsav-észterekkel lezajló reakcióját tanulmányozta.

Mintegy 70 évvel később *Rolf Huisgen* rendszerezte az addig már ismertté vált reakciókat és fogalmazta meg a Diels-Alder reakciókkal sok szempontból rokonságot mutató 1,3-dipoláris cikloaddíciók általános elvét. Az új cikloaddíció felhasználási lehetőségeit és természetét kutatva tengernyi reakciót vizsgáltak meg és néhány év leforgása alatt több mint 1000 új cikloaddukt előállításáról számoltak be.⁵



3. ábra Az 1,3-dipoláris cikloaddíció

Tanszékünkön a nyolcvanas évek elején kezdtek foglalkozni e reakciótípus beható vizsgálatával; dihidroizokinolin-származékból brómecetsav metilészterrel képezhető kvaterner sóból azometin-ilideket (lásd, 3. ábra $a = c = \text{szén}$, $b = \text{nitrogén}$) generáltak, s azokból dipolarofillel cikloadduktokat állítottak elő és behatóan tanulmányozták szerkezetüket is, de az elért eredmények, a felhalmozódott tapasztalatok hasznosítása későbbre maradt.⁶ Eközben az azometin-ilidek kémiájának területén világszerte intenzív vizsgálódás folyt. Több százra becsülhető azoknak a közleményeknek a száma, amelyek a dipólok e képviselőjének előállításával, viselkedésével és szintetikus hasznosításával foglalkoztak. Ezért talán kissé meglepő, hogy e hatalmas érdeklődés ellenére is mennyi új reakció, szintetikus felhasználási lehetőség maradt felfedezésre várva.

Az 1992-ben kezdett kutatómunkánk során végig azt reméltük és azt tapasztaltuk, hogy a megszerzett tudományos háttér birtokában, e nemzetközileg is erőteljesen vizsgált témakörben helyt tudunk állni és eredményeinkkel hozzá tudunk járulni az azometin-ilidek kémiájának jobb megértéséhez. Disszertációmban ennek a munkának a jelenlegi állásáról kívánok számot adni. Programunk 1996-ig megvalósult részleteiről PhD értekezésemben beszámoltam. Az ott leírtakról ezúttal csak érintőlegesen és csak olyan mértékben lesz ismét szó, amennyiben az a helyes összkép kialakításához szükségesnek látszik, illetve amennyiben egy-egy már ott is taglalt reakció tanulmányozása újabb ismeretekhez vezetett.

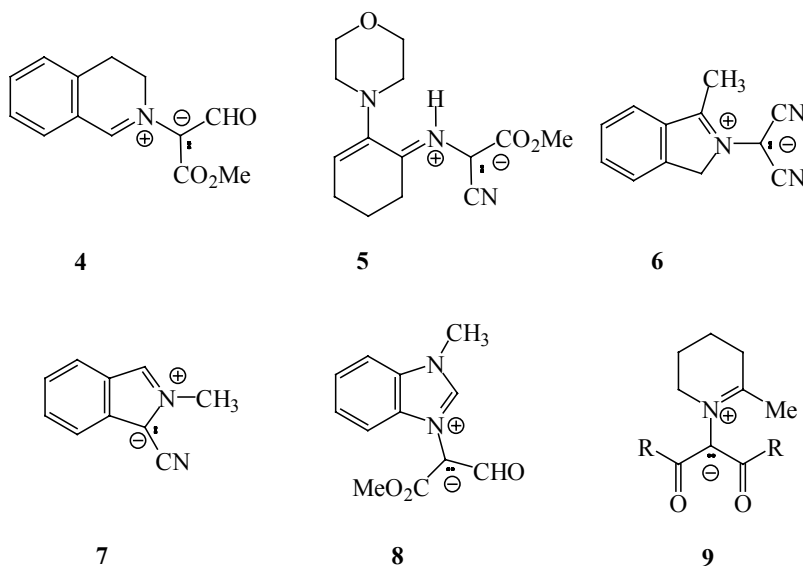
Az azometin-ilidekről több kitűnő összefoglaló közlemény és monográfia jelent meg, de egyik sem tekinthető teljesnek vagy a megjelenés dátuma, vagy az ismeretek összefoglalásának eltérő célja miatt. Az olvasó tájékozódásának megkönnyítése végett készítettem egy, a szintetikus munkánk jobb megértését és megfelelő irodalmi keretbe történő beillesztését szolgáló irodalmi összeállítást. Ez lesz a disszertáció első része, melyet a saját munkát bemutató leírás követ; az egyes fejezetek elején további rövid irodalmi ismertetőkkel, amennyire az a teljes kép összerakásához szükséges. A disszertációban a szögletes zárójelben feltüntetett hivatkozások utalnak a témakörben megjelent saját közleményekre.

2. Az azometin-ilidekről

Az 1,3-dipól – *Huisgen* definíciója szerint – ikerionos szerkezettel jellemezhető molekula, amely 1,3-cikloaddíciós reakcióba lép többszörös kötésű rendszerrel, ún. dipolarofíllal, s a reakció öttagú heterociklushoz vezet (3. ábra). A dipól 4 π elektront tartalmaz, ezek három szomszédos, párhuzamos p-pályán helyezkednek el, s közülük legalább egy heteroatomhoz tartozik. Ezen ismérvek alapján a dipól szerkezete az allil-anionéval analóg. A szén, illetve a heteroatomok kombinációiból nagyszámú elméletileg lehetséges 1,3-dipól állítható elő, melyekből sokat elkészítettek és reakcióikat különböző dipolarofilekkel tanulmányozták is. A variációkat a második periódus elemeire korlátozva, *Huisgen* tizennyolc csoportba sorolta az 1,3-dipólokat, ezek közül hat propargil-allenil, míg tizenkettő allil típusú. A propargil-allenil típusú dipólok egyik határszerkezetében hármas kötés van, vagyis még egy π -pálya, amely merőleges az allil-típus molekulapályájára. Emiatt a propargil-allenil típusú 1,3-dipólok lineárisak, míg az allil-típusúak hajlott szerkezetűek.

Az azometin-ilidek az allil-típusba tartozó planáris molekulák, melyeket egy nitrogén és két terminális, sp^2 hibridállapotú szénatom alkot. Ezeknek a dipóloknak a rajtuk megtalálható szubsztituensektől függően akár négy geometriai izomerje is létezhet, amelyek önmagukban nem, vagy csak kivételes esetekben létképesek, de megfelelő dipolarofíllal csapdázva létezésük bizonyítható. Ez a tény - más dipoláris cikloaddíciókra nem jellemző módon - jelentős számú sztereoizomer cikloaddukt keletkezésére ad lehetőséget, s ezek szelektív előállítás a reakció szintetikus értékét tovább növeli.

Stabilis, izolálható azometin-ilidek létezésére, ha nem is sok, de néhány példa ismert az irodalomból. Ilyen a ninhidrin és az α -aminosavak kondenzációja során képződő lila festék, amely *Ruhemann* nevét viseli,⁷ továbbá a **4**,⁸ **5**,⁹ **6**,¹⁰ **7**,¹¹ **8**¹² és **9**¹³ azometin-ilidek (4. ábra).



4. ábra Stabilis azometin-ilidek

Az azometin-ilidek $[4\pi+2\pi]$ cikloaddíciós reakciói olefin, vagy acetilén dipolarofilre két új szén-szén σ -kötés kialakulásával pirrolidint, vagy pirrolint adnak, de heteroatomot tartalmazó kettőskötés is szóba jöhet reakciópartnerként.

A cikloaddíciós reakció koncertikus, a legtöbb esetben azonban valószínűleg aszinkron folyamat, a reakciók lefolyása, a képződő cikloadduktok regioizomériája az FMO elmélet segítségével – a Diels-Alder reakciókhoz hasonló módon – megjósolható.

A képződő cikloadduktok sztereokémiája sok tényező függvénye. Az egyik, ha nem a legfontosabb, az azometin-ilid geometriája, amely függ az előállítás módjától és körülményeitől. Mivel koncertikus folyamatról van szó, ezért az olefin térszerkezete változatlan formában jelenik meg minden esetben a keletkező cikloadduktban. A két reagáló molekula, a dién-dienofil páros közötti kölcsönhatáshoz hasonlóan, két módon kapcsolódhat egymáshoz *endo*- és *exo*-cikloadduktok kialakulását eredményezve. Általánosságban véve az *endo*-cikloadduktok keletkezése mondható jellemzőnek, de számos nem-szelektív, illetve néhány *exo*-szelektív cikloaddíció is ismert.¹⁴ Minden esetre érvényes, általános jóslás nem adható, de a legtöbb esetben másodlagos molekulapálya-kölcsönhatások és szterikus faktorok szerepelnek az egyes példák magyarázataként, míg gyakran a dipólt és/vagy dipolarofilt koordináló katalizátorok hatnak valamelyik izomer keletkezésének irányába.

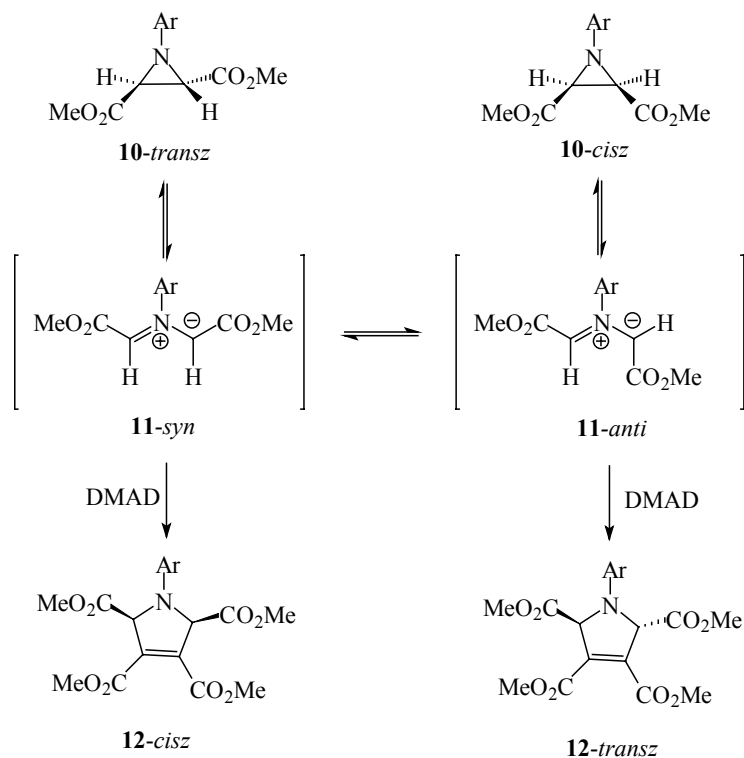
2.1. Az azometin-ilidek előállítása és 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciói

A hetvenes évek végéig az akkoriban ismeret és korlátozott számú előállítási lehetőséghez igazodva, az azometin-ilidek vizsgálata elsősorban a heteroaromás és az erősen stabilizált ilidekre szorítkozott.¹⁵ Ezt követően az azometin-ilidek az 1,3-dipólok kémiájának legintenzívebben kutatott területévé váltak. Ez elsősorban Grigg, Vedejs, Padwa, valamint Tsuge és Kanemasa munkásságának köszönhető, akik az azometin-ilidek új előállítási módszereinek egész sorát dolgozták ki és reaktivitásukat, geometriájukat, a cikloaddíciók sztereoszelektivitását minden korábbinál részletesebben tanulmányozták.¹⁶ Az azometin-ilidek előállításának ismert módszereit, néhány speciális eset kivételével, tizenkét nagy csoportba lehet sorolni. Az alábbiakban minden eljárás említésre kerül, azonban a dolgozat további részeinek jobb érthetősége érdekében azokat az utakat, melyeket magunk is tanulmányoztunk, nagyobb részletességgel ismertetem.

2.1.1. Aziridinből történő dipólképzés

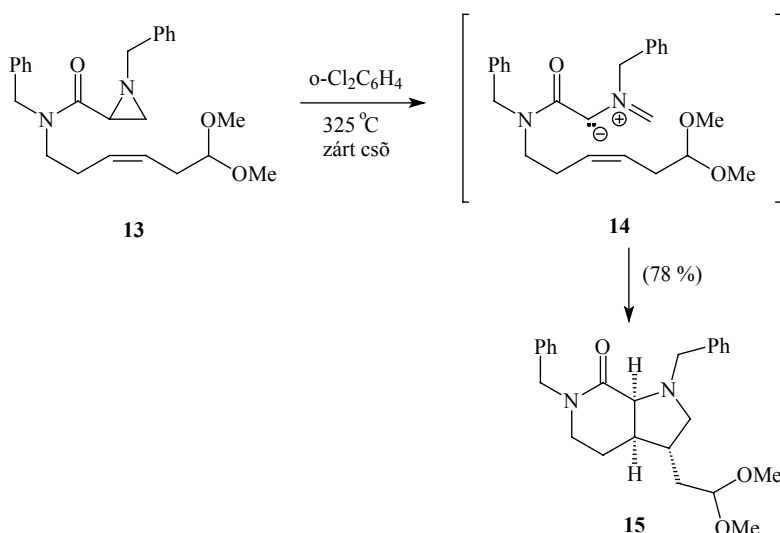
Az elsőnek felfedezett, klasszikusnak számító, úgynevezett aziridin-út, már 1965-ben ismert volt.^{17,18} Felhasználhatósága azonban korlátozott, mert legalább egy elektronszívó csoport jelenléte szükséges a kiindulási aziridinben, hogy az azometin-iliddé alakulhasson. A gyűrű felnyitására fény, vagy hő is alkalmazható, és a képződő ilid sztereokémiája a Woodward-Hoffmann féle molekulapálya szimmetria-megmaradási elv klasszikus példája: az aziridin gyűrű termikus hatásra konrotációs úton, fotoreakcióban diszrotációval nyílik fel. Így például *transz*-szubsztituált aziridinből (**10-transz**) hő hatására a megfelelő *syn*-dipól (**11-syn**) keletkezik, míg a *cisz*-szubsztituált analogon (**10-cisz**) termikus gyűrűfelnyitása az azometin-ilid *anti* formáját (**11-anti**) eredményezi. Habár a két rotamer-forma átalakulhat

egymásba, de megfelelően aktív dipolarfil jelenlétében csapdázhatóak az egyensúly beállta előtt (5.ábra).¹⁹⁻²¹



5.ábra Aziridinekből képződő azometin-ilidek cikloadíciós reakciói

Az aziridinekből kiinduló azometin-ilid képzési módszert széleskörűen alkalmazzák intramolekuláris cikloaddíciós reakciókban is (további példa a 80. ábrán). A *sarain* A nevű alkaloid előállítása során két kutatócsoport is ezt az eljárást használta a **15** biciklusos kulcsintermedier előállítására.^{22,23}



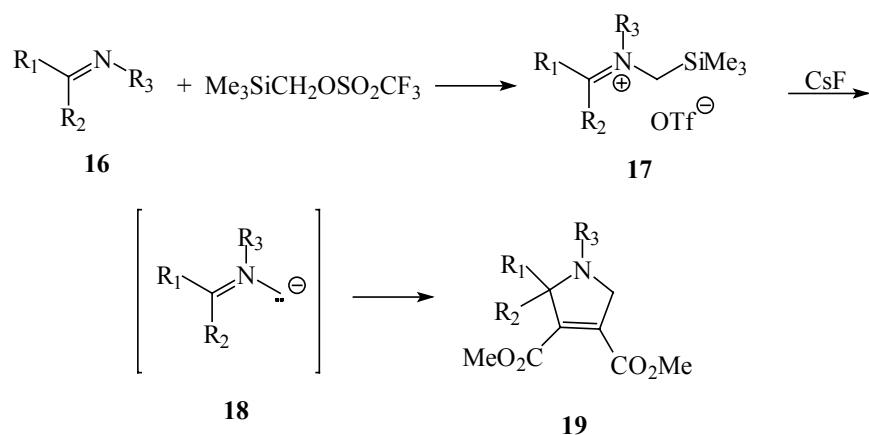
6. ábra *A sarain A szintézisének kulcslépése*

A fotokémiai úton történő gyűrűfelnitást követő intermolekuláris²⁴ és intramolekuláris cikloaddíciókra²⁵ is bőségesen találhatunk példákat az irodalomban. Ha az aziridin-egység

egy másik gyűrűhöz anellálódik, a gyűrűfelnyílás szterikus okok miatt még a fotokémiai behatás esetén is csak diszrotációs úton mehet végbe (lásd 76. ábra).

2.1.2. Deszililezéses módszerek

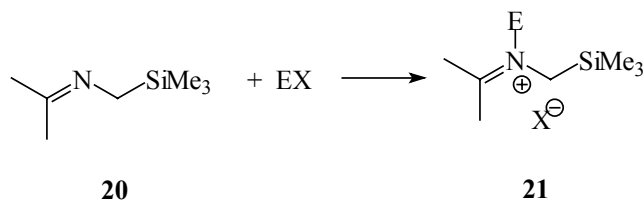
Vedejs és munkatársai számoltak be először a nitrogén-, kén- és foszfor-ilidek egy új előállítási módjáról, mely a megfelelő amin, imin (pl. **16**), szulfid, vagy foszfin heteroatomjának trimetilszililmetil-triflátos alkilezésén, majd az ezt követő fluorid ionnal végzett deszililezésén alapult (7. ábra).²⁶



7. ábra *Vedejs* eljárása nitrogén-, kén- és foszfor-ilidek előállítására

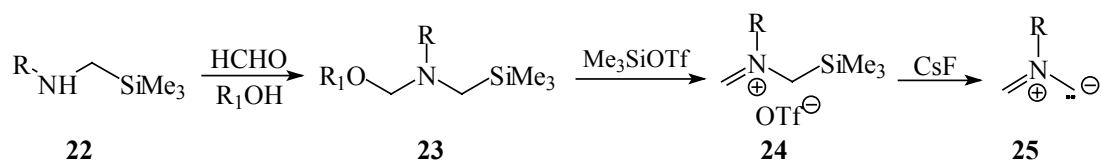
Ezt a módszert alkalmazta *Fishwick* γ -laktámok szintézisére²⁷ és különböző spiro-pirrolidin származékok előállítására,²⁸ valamint *Poissonnet* indolizino-indol struktúra kialakítására.²⁹

Az *N*-szililmetil-iminium só képzésére számos egyéb lehetőség kínálkozik, mely a módszer széleskörű variálhatóságának az alapja. Ilyen eljárás a szililmetil-iminek (**20**) kvaternerezése, amely történhet pl. acil-,³⁰ vagy alkil-halogenidekkel (8. ábra).^{31,32} A képződő só (**21**) szilil-egysége sokkal könnyebben lehasad, mint a kiindulási iminé, így a két lépés általában együtt zajlik le. Ide soroljuk az *N*-protonálást is, melyet vízzel,³³ trifluor-ecetsavval,³⁴ esetleg fenil-trifluoro-szilánnal végeznek.³⁵



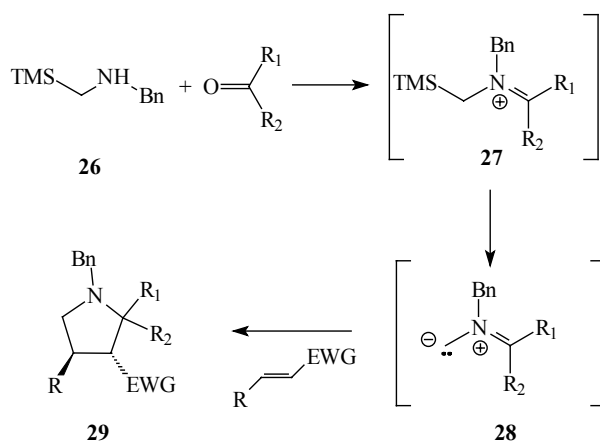
8. ábra *Szililmetil-iminek kvaternerezése*

Gyakran alkalmazott módszer az *N*-szililmetil-hemiacetálok kvaternerezése a szomszédos szénatomon lévő kilépő csoport egyidejű távozásával. Az első ilyen módszert *Padwa* írta le az ezüst-fluorid indukálta cianid eliminációról.³⁶ A legismertebb és leggyakrabban használt módszer azonban az *N*-alkoximetil-trimetilszilil-aminok (**23**) deszililezése (9. ábra).³⁷⁻⁴³



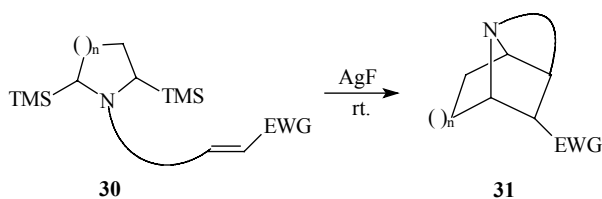
9. ábra C-Substituálatlan azometin-ilidek előállítása deszililezéssel

Torii számolt be elsőként szekunder N-szililmetil-aminok (26) és karbonil vegyületek kondenzációjáról, mely szintén azometin-ilidek előállítására alkalmazható praktikus módszer (10. ábra).⁴⁴ Érdekes hogy a mind ketonokkal, mind aldehidekkel egyszerűen végrehajtható reakció semmilyen katalizátort nem igényel.



10. ábra N-Szililmetil-aminok és karbonil vegyületek kondenzációja

Pandey és munkatársai egy speciális kettős deszililezéses módszert dolgoztak ki, melyet ezüst-fluorid egyelektronos oxidációja készít elő. Az eljárás kiválóan alkalmas pl. biciklusos, ill. intramolekuláris cikloaddíció esetén triciklusos azavegyületek előállítására (11. ábra).⁴⁵⁻⁸



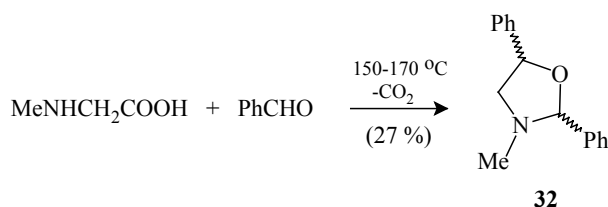
11. ábra Pandey kettős deszililezéses módszere

Az előzőekben felsoroltakon kívül az irodalomból ismertek még módszerek azometin-ilidek előállítására fotoindukált,⁴⁹ ill. elektrokémiai úton⁵⁰ megvalósított deszililezéssel is, de megjelentek már az első szilárd fázison végrehajtott reakciók is.⁵¹

2.1.3. A dekarboxilezéses módszer

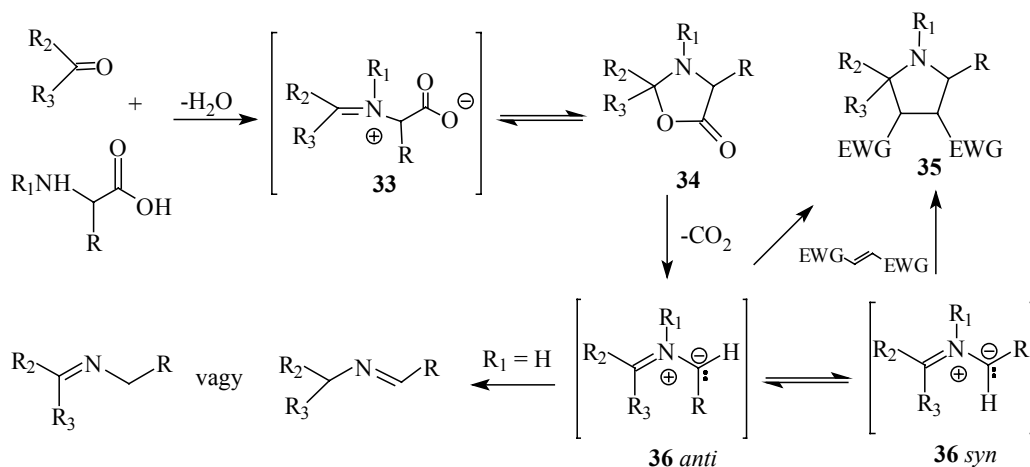
Az α -aminosavak dekarboxileződését imin képződésén át még a múlt században fedezték fel, s ez napjainkban Strecker-degradáció néven ismert.⁵² Bár a reakció mechanizmusát később részletesen vizsgálták,⁵³ részvételét a biogén aminok keletkezésében szerepet játszó életfolyamatokban is felismerték,⁵⁴ kémiai szintézisekben a nyolcvanas éveket

megelőzően nem használták fel. Még 1970-ben *Rizzi*⁵⁵ írta le az *N*-alkil-aminosavak aldehidek által indukált dekarboxileződését, és rámutatott az 1,3-dipoláris intermedierek képződésének lehetőségére. Szarkozint benzaldehiddel hevítve a megfelelő oxazolidin cikloadduktot (**32**) is sikerült izolálnia, azonban a felfedezett reakció kínálta széles variációs lehetőségek vizsgálatával nem foglalkozott (12. ábra).



12. ábra *Rizzi* kísérlete

A részletes mechanizmus és az 1,3-dipól részvételének bizonyítása *Grigg és munkatársainak* érdeme.⁵⁶ Valószínűsítették, hogy általánosságban az ilyen esetekben az imin dekarboxileződése a megfelelő ikerionos formán keresztül megy végbe: az oxazolidinonhoz (**34**) vezető ciklizációt egy azometin-ilid képződését eredményező 1,3-dipoláris cikloreverziós lépés követi, melynek hajtóereje a képződő szén-dioxid távozása a rendszerből (13. ábra).



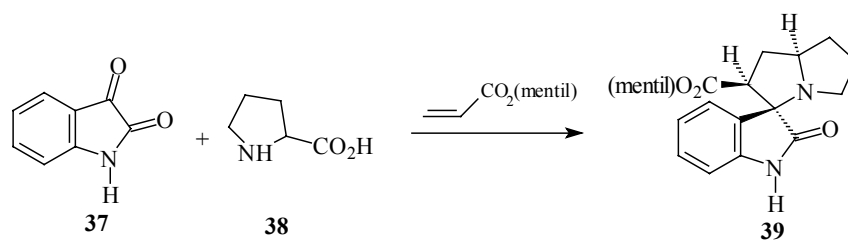
13. ábra Az α -aminosavak dekarboxileződésének mechanizmusa

A mechanizmus felismerése az azometin-ilid intermedier dipolarofillel történő csapdázására ösztönözte őket,⁵⁷⁻⁸ amely szinte azonnal eredményre is vezetett és egy széles körű variációs lehetőségeket magában hordozó szintetikus módszer alapjait vetette meg. A reakció az α -aminosavak szinte minden képviselőjével végrehajtható és néhány kivételtől eltekintve a legtöbb aldehid-funkciót hordozó vegyület is alkalmas partner a reakcióhoz, de ketonok felhasználására is találunk példákat.⁵⁹⁻⁶²

Ennek megfelelően ezt a cikloaddíciót azóta számos esetben alkalmazták eredményesen. *Nair* szarkozin, valamint különböző dionok felhasználásával (izatin, acenafténkinon, ciklobutén-dion) állított elő számos új vegyületet,⁶³ akárcsak *Raghunathan és csoportja* akik spiro-centrumot tartalmazó heterociklusok nagy választékát szintetizálták.⁶⁴⁻⁸ *Fokas*

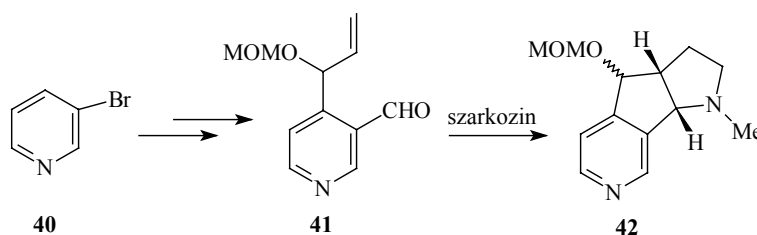
kombinatorikus molekulakönyvtár létrehozására használta ezt a módszert,⁶⁹ valamint spiro-oxindol, izoindol- ill. pirrolizidin-származékok szintézisére is találunk példákat.⁶⁰ *Diederich* szelektív trombin-inhibitorok előállításához készített „lead” molekulákat szubsztituálatlan aminosavak dekarboxilezésével.⁷⁰

Történt néhány próbálkozás a dekarboxilezéses úton nyert azometin-ilidek enantioszelektív cikloaddíciókban történő felhasználására is. Ezek közül talán a legjobban a mentil-akrilát vált be, ekkor 67-82 % közötti diasztereomer felesleget értek el (14. ábra).⁷¹



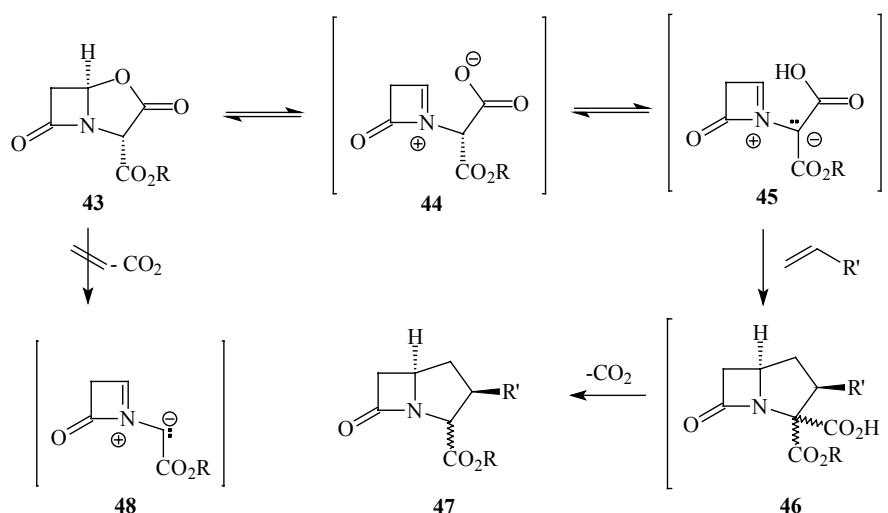
14. ábra Dekarboxilezéses úton nyert azometin-ilid enantioszelektív cikloaddíciója

Számos intramolekuláris variáció is napvilágot látott, így például kínai kutatók 3-brómpiridinből (**40**) kiindulva néhány lépésben anellált nikotin analogonokat (**42**) állítottak elő (15. ábra).⁷²⁻³



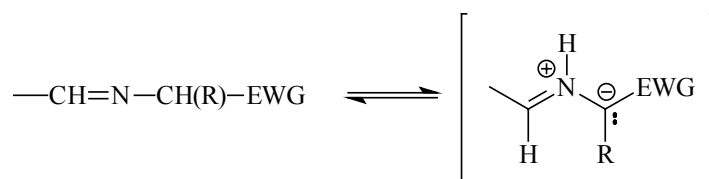
15. ábra Nikotin analogon előállítása azometin-ilid intramolekuláris cikloaddíciójával

Figyelemre méltó, hogy a dekarboxilezéses módszerrel észterstabilizált azometin-ilidek is előállíthatóak. *Gallagher és munkatársai* β -laktámok előállítása során érdekes megfigyeléseket tettek a szintézisükben felhasznált cikloaddíciós reakció mechanizmusát illetően. Kinetikai vizsgálatok alapján úgy találták, hogy a többlépcsős folyamat sebességmeghatározó lépése a cikloaddíció. A **43** oxazolidinon szén-dioxid vesztese nem következik be még magasabb hőmérsékleten sem, ha nincs megfelelő dipolarofil jelen a reakcióelegyben, viszont közben az eredetileg optikailag aktív kiindulási anyag teljesen racemizálódik. Ezért feltételezik, hogy ebben az esetben a cikloaddíciós lépés megelőzi és nem követi a dekarboxileződést (16. ábra).⁷⁴⁻⁷⁸

16. ábra β -Laktámok előállítása

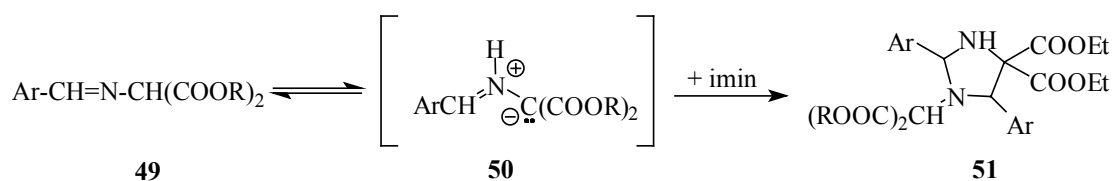
2.1.4. Tautomerizációs módszerek

Az α -aminosavészterek iminjeinek α -hidrogénje savas természetű mert a deprotonálással keletkező konjugált bázist az imin- és az észtercsoport is stabilizálja. Így lehetőség nyílik ezen α -proton vándorlására a szomszédos N -atom irányába, s így a keletkező 1,3-dipól is jelentős stabilitással rendelkezhet (17. ábra).



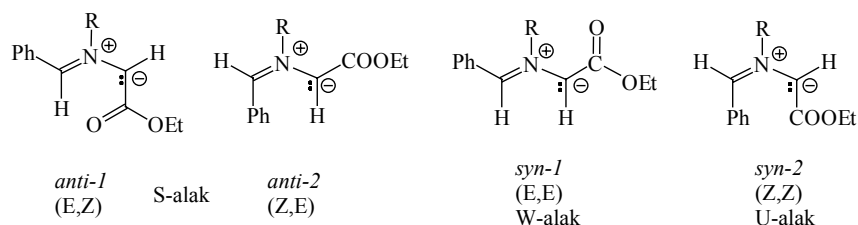
17. ábra Azometin-ilid képződése tautomerizációval

Ezt a módszert - melyet elsőként Grigg publikált,^{79,80} majd később szinte egyidőben Joucla⁸¹ és Tsuge⁸² - ma tautomerizációs, vagy 1,2-proton-migrációs eljárásnak nevezi a szakirodalom. Az észtercsoport helyett a molekulában szerepelhet ciano-,⁸³⁻⁸⁵ tioészter- vagy amidcsoport,⁸⁶ de akár 2-piridil-, vagy 2,2-bifenilén-helyettesítő is; ezek még mindig elegendő aktivációt nyújthatnak egy termikus tautomerizációhoz. Ha az imin két elektronszívó sajátosságú észtercsoportot tartalmaz, az könnyen és gyorsan a megfelelő azometin-iliddé alakul és reagál a még jelenlévő imin C=N kettőskötésével **51** imidazolidin cikloadduktot adva (18. ábra).⁸⁷ Ezek termolízise révén az eredeti azometin-ilidek regenerálhatóak.



18. ábra Imidazolidinek szintézise

Tsuge derítette fel a reakció sztereokémiáját és arra a megállapításra jutott, hogy a W-alakú *syn*-dipól (R = H) a legstabilisabb az észter-oxigén és az NH-csoport között fellépő H-hidas kölcsönhatás miatt (19. ábra). Az *N*-aril-maleinimideknél kevésbé aktív dipolarofilek használatakor azonban a cikloaddíció válik sebesség-meghatározóvá, és így lehetőség van a dipól sztereomutációjával izomerelegyek keletkezésére. Ha az elektronvonzó csoport nem észter, akkor a fent említett kölcsönhatásra nincs lehetőség, és az *anti*-azometin-ilidek dominanciája mellett mindig izomerelegyek keletkeznek.



19. ábra Észterstabilizált azometin-ilidek geometriája

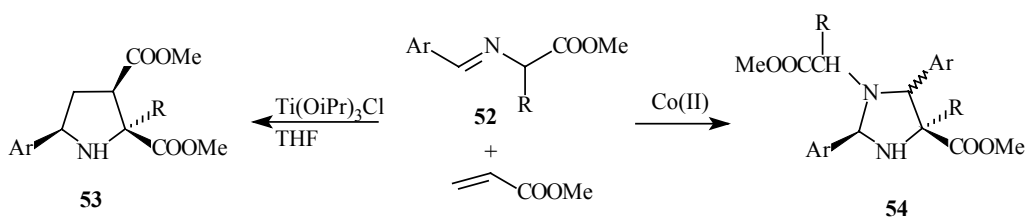
A sztereoizomer-keverékek keletkezése miatt a módszer alkalmazhatósága korlátozott, de azért található néhány hasznosított példa az irodalomban; *Zhang és munkatársai* négyponos diverzitású prolinvázat tartalmazó molekulakönyvtárak felépítését írták le folyadékfázisban.⁸⁸

2.1.5. Nitrogén-metallálási módszerek

Régóta ismeretes, hogy az α -aminosavak szalicilaldehiddel képezett iminjei réz (II)-ionokkal, vagy Pd(II)-ionokkal stabilis, izolálható komplexet képeznek.⁸⁹ Ez a komplexképzés az α -hidrogén savasságát növeli, így ez a pozíció már gyenge bázisokkal is könnyen deprotonálható. Ezek az anionos jellegű képződmények alkalmasak α -alkilezésre, vagy aldehidekkel kondenzálhatók;⁵⁷ ezek a reakciók az α -aminosavak α -helyettesítésének fontos módszerei, mert segítségükkel elkerülhető a szokásos védőcsoportok használata.

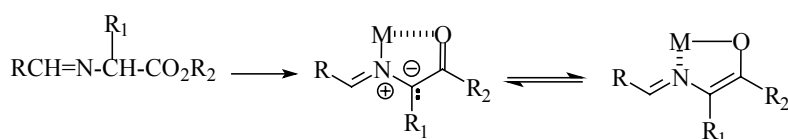
Egy ilyen komplexet piridinben, trietilamin jelenlétében akrilnitrillel, vagy metilakriláttal reagáltatva, nem a várt Michael-addukt keletkezik, hanem a rézzel stabilis kelátot képező pirrolidin származék, amelynek létrejötte egy *N*-metallált azometin-ilid 1,3-dipoláris cikloaddíciójával is magyarázható.⁹⁰ Később *Grigg*-ék más olefinekkel is megismételték ezeket a kísérleteket, s bár a kelát sztereoszelektíven keletkezett, a fémeltávolítás folyamán bekövetkező epimerizációs folyamatok miatt csak sztereoizomer cikloadduktok keverékét tudtak előállítani.⁹¹ Más fémionokkal (mint pl. Zn(II), Cd(II), Pb(II), Ag(I)) és eltérő feldolgozási módszerekkel a szelektivitáson is sikerült jelentősen javítani és a *Casella* által kezdetben javasolt Michael-addíciós mechanizmust kizárni a lehetséges reakcióutak közül.⁹²

A fém ion jelentős befolyással lehet a reakció végső kimenetelére és annak regioszelektivitására; így például, CoCl₂ vagy Mg(ClO₄)₂ katalizátor használatakor a várt cikloaddíció helyett az imin (**52**) dimerizációja következik be és imidazolidinek (**54**) képződnek. Ti(OiPr)₃Cl katalizátor esetén is a várt cikloaddíció következik be, de a szokásostól eltérő regioizomer cikloaddukt (**53**) keletkezik (20. ábra).⁹³



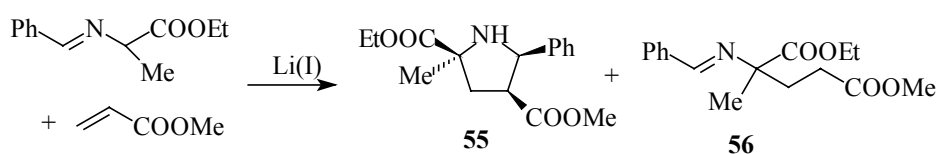
20. ábra A fémkatalizátor hatása a cikloaddíciós reakció irányára

Az α -helyzetben elektronszívó szubsztituenst tartalmazó egyszerű azometinek α -metallálásával keletkező fémorganikus vegyületekből, a tautomerizációs út bemutatásánál megismert elvek szerint, 1,2-fémvándorlással *N*-metallált azometin-ilidek keletkezhetnek. Az észterstabilizált *N*-metallált azometin-ilidek tautomerjei a fém-észter enolátok (21. ábra).⁹⁴



21. ábra *N*-Metallált azometin-ilidek keletkezése 1,2-fémvándorlással

Így LiBr jelenlétében az α -aminoészterek iminjei trietilaminnal már szobahőmérsékleten deprotonálhatók és a fent vázolt módon metallo-azometin-ilidek keletkeznek belőlük.⁹⁵ Ezek cikloaddíciója gyengén bázikus közegben végrehajtható és a cikloaddukt figyelemreméltó regio-, és sztereoszelektivitással képződik. Ez azért fontos mert erős bázis jelenlétében, az elektronhiányos alkének anion-indukált polimerizációt szenvednek még -78°C -on is. A korábban használt, a reakció végrehajtásához alkalmasnak bizonyult fémekhez képest (elsősorban az ezüst) a lítium fő hátránya az, hogy ilyenkor mellékreakcióként Michael-addíció is lejátszódik (22. ábra).⁹⁶⁻⁷

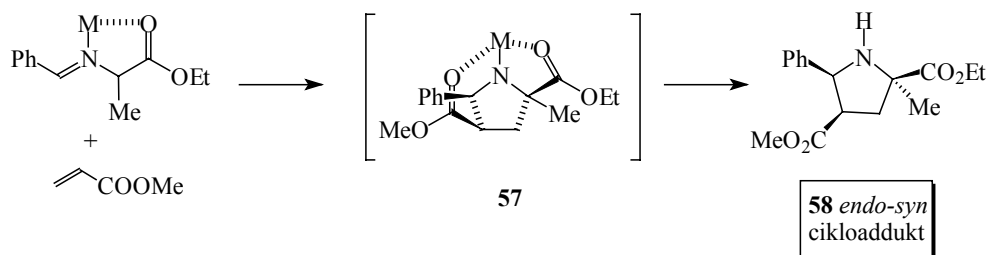


22. ábra LiBr katalizált cikloaddíció

A reakció sztereoszelektivitásából arra lehet következtetni, hogy a fémkatalizátor mind a dipóllal, mind az akrilészter-dipolarofillel koordinálódik a cikloaddíció átmeneti állapotában (23. ábra). Ez akrilnitril esetében nem valósulhat meg, s így akkor a cikloaddíció nem sztereoszelektív. Ezt a megfigyelést később *Cossio és munkatársai* elméleti számítások segítségével is alátámasztották. Eredményeik alapján a reakció körülményei között a *syn*-dipól a stabilisabb és egy jelentősen egyszerűsített modellen azt is kimutatták, hogy a reakció koncertikus, de a kötések kialakulása között jelentős időbeli eltérés is adódhat.⁹⁸

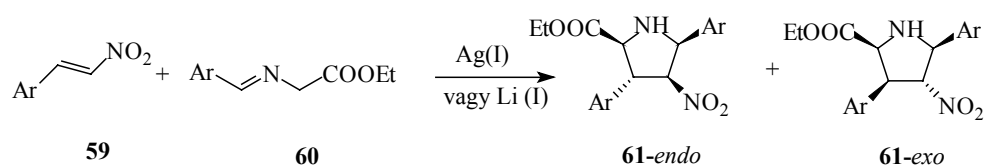
A kipróbálásra került számos fémsó közül a LiBr és az AgOAc bizonyult a leghatásosabbnak, s felhasználásuk az utóbbi évek irodalmában már állandó módszerként jelenik meg. A szükséges mennyiségük 1,5 – 2,5 mólekvivalens és bár a reakció akár 0,1 mólekvivalensnyi katalizátor jelenlétében is lejátszódik, de a reakcióidő jelentősen megnő és a sztereoszelektivitás is romlik. Fázistranszfer katalizátor alkalmazásával azonban ezek a problémák kiküszöbölhetők.⁹⁹ A legalkalmasabb oldószernek kezdetben az acetonitril

látszott, mert ebben a közegben 25-30-szor gyorsabban jutunk cikloaddukthoz, mint THF-ban azonos körülmények mellett.⁹⁷ A legtöbb esetben *syn-endo* a fő, vagy kizárólagos termék a cikloaddíciókban, de egyes esetekben a Michael-addukt is lehet domináns.



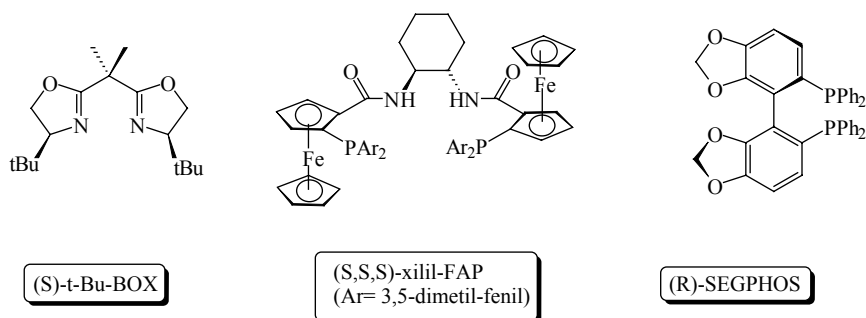
23. ábra A fémkatalizátor szerepe a cikloaddícióban

Kutatócsoportunkban is érdekes megfigyeléseket tettünk ebben a témakörben. A *Cephalotaxus* alkaloidok aza-analagonjainak szintézise során [1, 2, 7] azt találtuk hogy 2-aryl-nitroetilén dipolarofilekkel (59) acetonitril oldószerben, AgOAc katalizátor alkalmazása esetén a diasztereoszelektivitás megfordul és a szokásos 61 *syn-endo* cikloadduktok helyett a 61 *syn-exo* termékek keletkeznek nagyobb mennyiségben (24. ábra) [3]. Ennek a megfigyelésnek a helyességét később más kutatócsoportokban született eredmények is alátámasztották. A LiBr – acetonitril kombináció esetén az elméleti számítások kimutatták a *syn-endo* cikloaddukthoz vezető átmeneti állapot kedvező energiaszintjét. Mivel a számítások során használt PM3 módszer nem volt alkalmas az ezüst ion kezelésére, annak szerepét indirekt módszerrel magyarázták. Szerintük a lítiumnál jelentősen “lágyabb” ezüst(I)-ion acetonitril oldószerben ugyan koordinálódik a kialakuló azometin-iliddel, de az oldószer CN csoportja hatásosabban koordinálódik a katalizátorral, mint a dipolarofil nitrocsoporthoz.¹⁰⁰ Ezt a feltételezést alátámasztja az a megfigyelésünk is, hogy a reakció apoláris oldószerben (pl. toluol, benzol) lítium- és ezüst-sók jelenlétében is kizárólag 61 *syn-endo* cikloadduktokhoz vezet (lásd: 3.1.2.2. fejezet, 13. táblázat).



24. ábra A fémkatalizátor befolyása a sztereoszelektivitásra

A reakciónak számos királis megvalósítása is ismert, elsősorban karbonil- vagy észtercsoportot tartalmazó, királis dipolarofilek felhasználásával.¹⁰¹⁻⁵ Az *N*-metallálás módszer során alkalmazható enyhe körülmények miatt az azometin-ilidek katalitikus aszimmetrikus cikloaddícióira az első példák is ezen az úton születtek.¹⁰⁶⁻⁷ Jørgensen és munkatársai Zn(OTf)₂ – ^tBu-BOX komplex segítségével 78-94 % *ee*-t értek el¹⁰⁸ míg Zhang és munkatársai¹⁰⁹ AgOAc és xilil-FAP által képzett komplex felhasználásával állítottak elő hasonló enantiomer-tisztaságú *endo*-cikloadduktokat. Érdekes *exo*-szelektív megoldást közöltek Komatsu és munkatársai Cu(OTf)₂ királis foszfortartalmú ligandumokkal (pl. (R)-SEGPPOS) képzett komplexek alkalmazásával.¹¹⁰

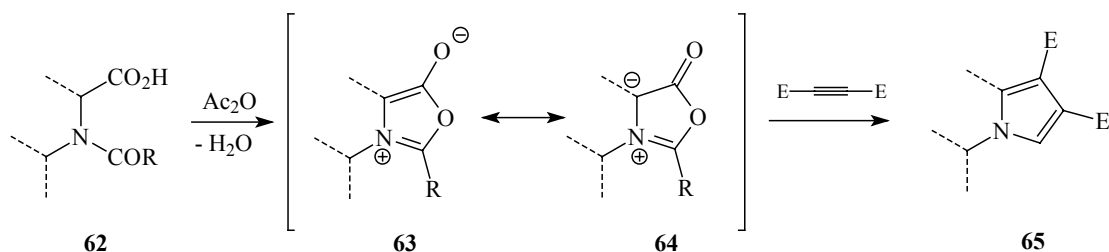


25. ábra Azometin-ilidek katalitikus aszimmetrikus cikloaddícióiban használatos ligandok

2.1.6. A „münchon”-ok

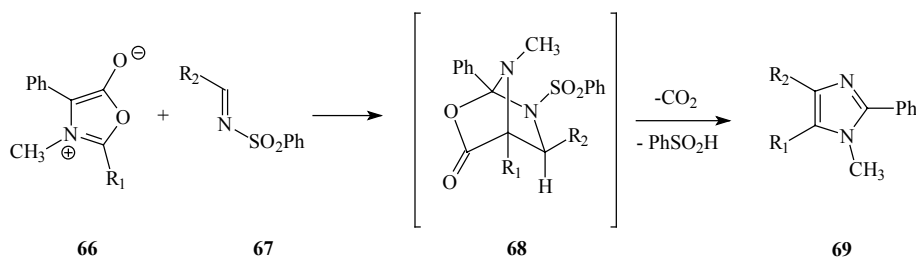
Az azometin-ilidek egyik első előállítási módszereként *Huisgen és csoportja* fedezte fel őket és a név München városának a nevét örököltte meg¹¹¹ (miként nem sokkal később Sydney városában a dipólok egy másik csoportját a „szidnon” névvel illették egy másik kutatócsoport tagjai¹¹²).

A megfelelő *N*-acil-aminosavból (**62**) ecetsavanhidrid hatására egy azlakton keletkezik, mely egy azometin-ilid határszerkezettel (**64**) is leírható (26. ábra). Ezek a „münchon”-ok a dipolarofilek széles választékával reakcióba lépnek, majd az elsődlegesen keletkező, instabil C(=O)-O- áthidalást tartalmazó cikloadduktból széndioxid vesztéssel (ami ebben az esetben tulajdonképpen egy 1,3-dipoláris cikloreverziós folyamat) alakul ki a pirrol vagy pirrolin származék.¹¹³⁻⁴ A módszer intramolekuláris változata is széleskörű alkalmazást nyert.¹¹⁵



26. ábra A „münchon”-ok keletkezése és cikloaddíciója

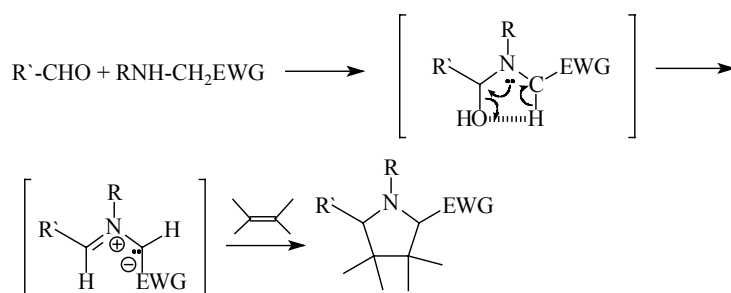
A reakció alkalmas C=N dipolarofilekkel való reakcióban imidazolok, vagy imidazolinek előállítására is.¹¹⁶ Amikor például egy „münchon”-t (**66**) valamilyen tozil-iminnel (**67**) reagáltatunk, a képződő cikloadduktból (**68**) széndioxid és benzolszulfonsav kilépésével keletkezik egy aromás heterociklus (**69**), de ha a dipolarofil nitrogénjén távozásra nem hajlamos csoport található, akkor imidazolinek is előállíthatóak (27. ábra). Dietil-azodikarboxilátot alkalmazva 2π komponensként triazolok is nyerhetők.¹¹⁷ Mellékreakcióként felléphet a „münchon”-ok jól ismert önkondenzációja,¹¹⁸ azonban újabban ezt úgy küszöbölik ki, hogy a betaint szilárd fázishoz kötik, s a dipolarofilt nagy feleslegben alkalmazzák.¹¹⁹ A reakciók hatékonysága mikrohullámú technikával is eredményesen növelhető.¹²⁰



27. ábra Münchon reakciója tozil-iminnel

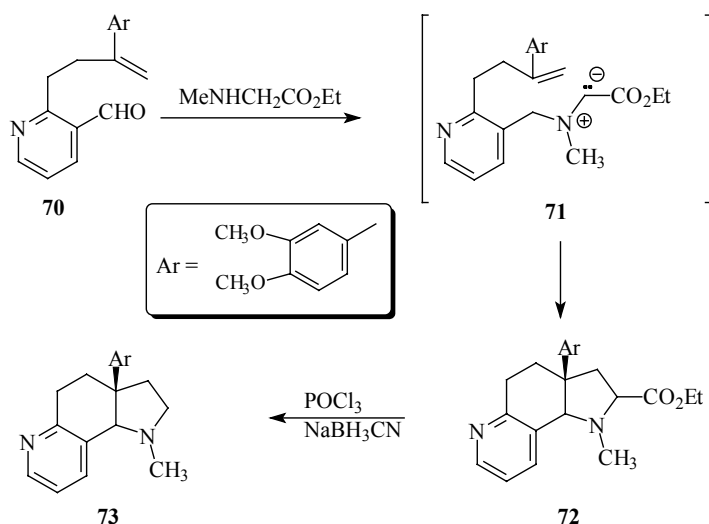
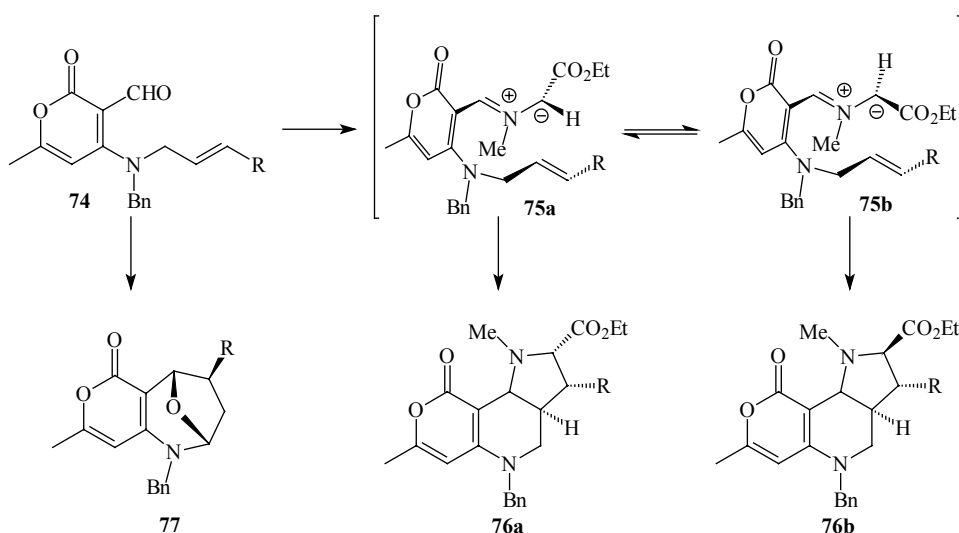
2.1.7. Azometin-ilidek aldehidek vagy ketonok és *N*-alkil- (vagy *N*-aril-) α -aminosavak kondenzációs reakciójából

N-Alkil-, vagy *N*-aril- α -aminosavak észtereit aldehidekkel, vagy ketonokkal kondenzálva nitrogén atomon helyettesített azometin-ilidek keletkeznek. Nagyon valószínű, hogy ezek az ilidek közvetlenül a képződő amino-karbinol intermediérből keletkeznek vízvesztést követően és ha megfelelő dipolarofil van jelen a reakcióelegyben, akkor pirrolidin-származékokhoz juthatunk (28. ábra). A módszer nagy előnye, hogy sem bázis, sem Lewis-sav nem szükséges a dipól kialakításához. Egyes szakirodalmi források ezt a reakciót „módosított deprotonálásos eljárásként” emlegetik, mert véleményük szerint a kondenzáció során keletkező hidroxil anion, intra- vagy akár intermolekuláris módon deprotonálja az aminosav α -pozícióját.

28. ábra Aldehidek és szekunder α -aminosavak kondenzációs reakciója

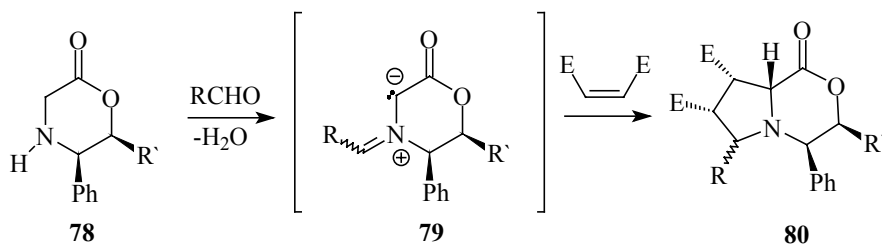
A képződő stabilizált azometin-ilideknek elvileg négy lehetséges geometriai izomerje közül, a cikloaddíciós kísérletek szerint, az *anti*-1 forma a legstabilisabb (19. ábra), az *endo*-szelektivitás azonban gyakran igen kicsi.¹²¹ Érdekes, hogy a módszer intramolekuláris változata¹²² előbb vált ismertté, mint az egyszerűbb intermolekuláris példák.^{121,123} Az eljárást később alkaloidok gyűrűrendszerének szintézisére is felhasználták (29. ábra).¹²⁴

Egy másik érdekes intramolekuláris példát vizsgáltak japán kutatók, melyben formil-pironok (74) reakcióját tanulmányozták szarkozin etilészterrel. Alacsonyabb hőmérsékleten két izomer cikloaddukt elegyét kapták (76a és 76b), amely a megfelelő S-, ill. W-alakú azometin-ilid *endo*-cikloaddíciós reakciójából származott, míg magasabb hőmérsékleten egy „ene”-reakció is versenyzett a cikloaddíciós folyamattal [1,3]oxazin típusú termékeket eredményezve. (77) (30. ábra).¹²⁵

29. ábra *A sceletium* alkaloid A_4 szintézise

30. ábra 4-(Alk-2-enil)amino-2-formil-2(2H)-pironok (74) reakciója szarkozin etilészterrel

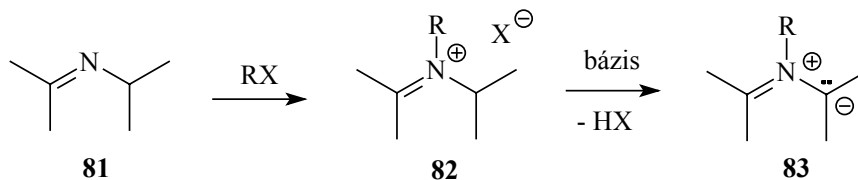
Harwood és munkatársai a módszer királis variációját is kidolgozták. Olyan aszimmetrikus oxazin-származékokat (pl. **78**) használtak fel, melyeket aldehidekkel kondenzáltatva jutottak az így királis centrumot is tartalmazó azometin-ilidekhez (**79**), amelyekből az eredeti aszimmetriát hordozó laktongyűrűvel kondenzált pirrolidin származékok kaphatók jellemzően jó enantiomertisztasággal.¹²⁶⁻¹³¹



31. ábra Harwood módszere királis pirrolidin származékok előállítására

2.1.8. Deprotonálós módszer

Elvileg a legegyszerűbb módszer azometin-ilidek előállítására az az eljárás, melyben egy imint (**81**) valamilyen alkilezőszerrel reagáltatunk, majd a keletkezett kvaterner só (**82**) megfelelő bázis segítségével dehidrohalogénezzük (32. ábra).

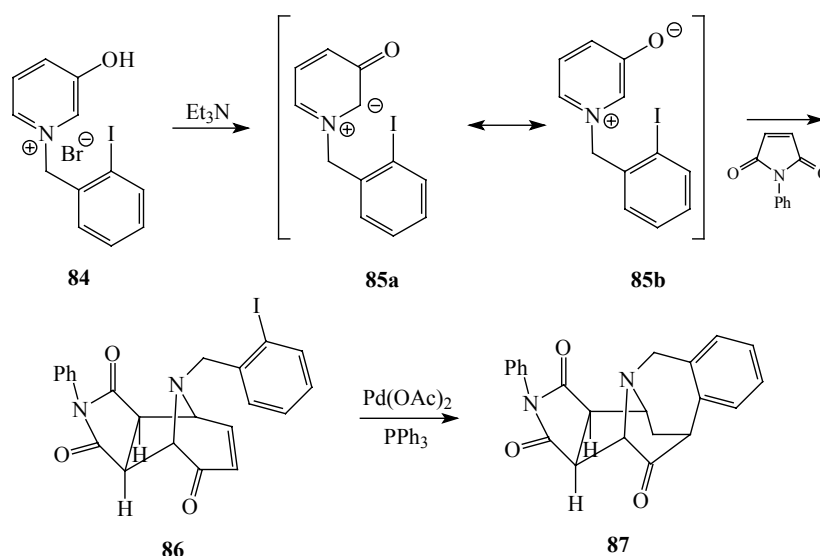


32. ábra Azometin-ilidek előállítása a deprotonálós módszerrel

A gyakorlatban azonban egy elektronszívó hatású szubsztituens jelenléte mindenképpen szükséges az imin α -hidrogénjének savasságát növelendő, mert ha a proton leszakításához erős bázis kellene, ilid-képződés helyett egyéb mellékreakciók kerülnek túlsúlyba (dealkilezés, a jelenlévő dipolarofil polimerizációja, stb.).¹³²⁻³

Az iminiumsók deprotonálása elsősorban olyan azometin-ilidek előállításakor előnyös, ahol a nitrogén atom egy teljesen aromás heterociklus része. Így leírták olyan dipólusok reakcióit melyeket, pirimidinből,¹³⁴⁻⁶ piridazinból,¹³⁷ fenantridinből,¹³⁸ izokinolinból,¹³⁹⁻¹⁴² 1,10-fenantrolinból,¹⁴³ pirrolo[1,2-*c*]pirimidinből,¹⁴⁴ kinoxalinból,¹⁴⁵ benzimidazolból,^{139,146} ftalazinból¹⁴⁷⁻⁸ és leggyakrabban piridinből (oldatban^{139,142,149-154} és szilárd hordozón is¹⁵⁵⁻⁶) vagy a felsoroltak származékaiból állítottak elő az *N*-alkilezést követő dehidrohalogénezés útján.

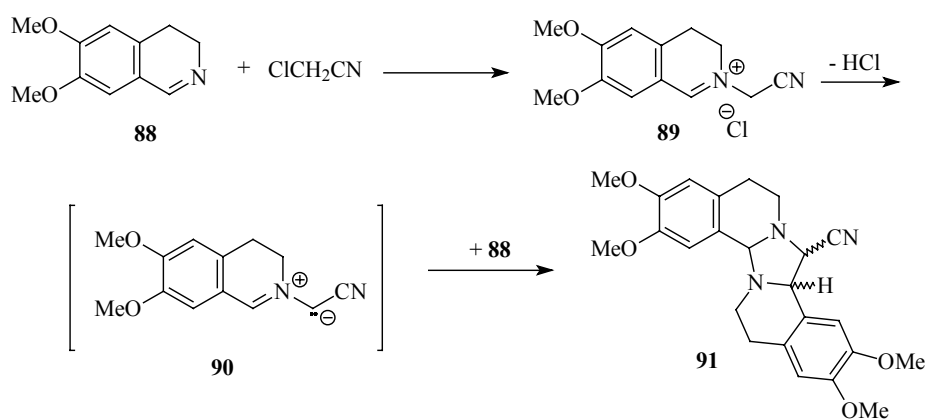
Külön csoportot képeznek a 3-hidroxi-piridin származékokból dehidrohalogénezéssel előállítható oxapiridinium-betainok¹⁵⁷⁻⁸ melyekből igen jól hasznosítható, nitrogénnel áthidalt karbociklusos vegyületek állíthatóak elő¹⁵⁹⁻¹⁶⁰ akár szilárd fázisban is.¹⁶¹ Ha a cikloadduktok megfelelő funkciócsoportokat is hordoznak (pl. egy Heck-reakció megvalósításához), két egyszerű lépésben bonyolult heterociklusok szintézise is megvalósítható (33. ábra).¹⁶²



33. ábra Új heterociklus előállítása cikloaddíció és Heck-reakció kombinációjával

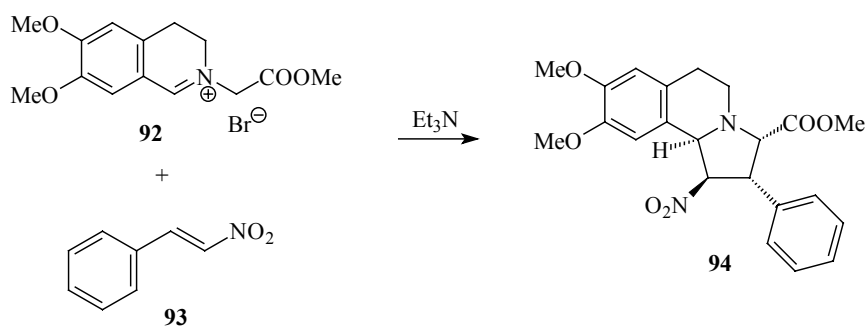
Sokkal kevesebb példa ismert a telítettséget is tartalmazó, heterociklusos rendszer részét képező azometin-ilidek köréből. Így például 4,5-dihidroimidazolium-ilidek¹⁶³⁻⁵ és 3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazinból¹⁶⁶ előállítható dipólok cikloaddíciós reakciói előfordulnak az irodalomban, azonban a legtöbb vizsgálat a 3,4-dihidroizokinolin-vázaz azometin-ilidek területén történt. *Huisgen* müncheni kutatócsoportja már a 60-s évek elején leírt néhány cikloadduktot, de azok sztereokémiáját nem közölték.¹⁶⁷ Mintegy 20 évvel később Tanszékünkön kezdtek újra foglalkozni e reakcióval, melynek termékei a számos alkaloid vázában is megtalálható pirrolo[2,1-*a*]izokinolin gyűrűrendszert teszik hozzáférhetővé.

Amennyiben a képződő anion stabilizációja túlságosan nagy az elektronszívó csoport miatt, a keletkező iminium-só könnyen protont veszít és így azonnal bekövetkezhet a cikloaddíció a kiindulási iminre, ami „dimer” termékek keletkezéséhez vezet. Tipikusan ilyen reakció a 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (**88**) reakciója klór-acetonitrillel (34. ábra).⁶



34. ábra 6,7-Dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin reakciója klóracetonnitrillel

Megfelelő alkilezőszerek megválasztásával jó néhány kvaternersó (pl. **92**), majd ezekből cikloaddukt (**94**) készült, melyek szerkezetét beható NMR-vizsgálatok tárták fel.¹⁶⁸⁻¹⁷²

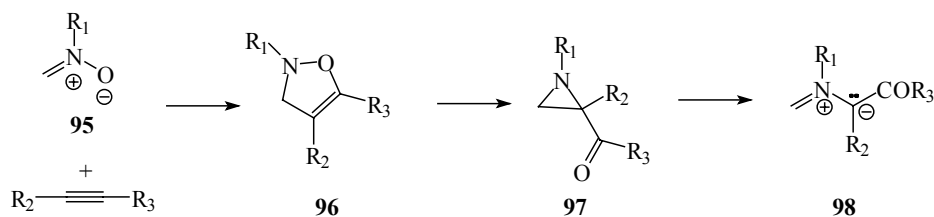


35. ábra Pirrolo[2,1-*a*]izokinolinok előállítása cikloaddícióval

2.1.9. Oxazolin-intermedieren keresztül történő azometin-ilid képzés

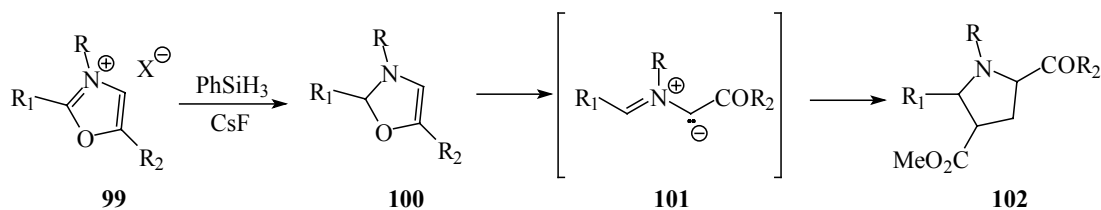
Azometin-ilidek előállítása oxazolin heterociklusokból igen változatos módon lehetséges: a) 4-izoxazolinok vegyértékizomerizációjával, b) 4-oxazolinok vegyértékizomerizációjával, c) 5-oxazolidinonok, ill. oxazolidinek cikloreverziójával (ez utóbbi reakciútut a dekarboxilezéses azometin-ilid képzéssel kapcsolatban már tárgyaltam).

Az első reakcióút valójában egy aziridin köztterméken (**97**) keresztül játszódik le (36. ábra), s a módszer szintetikus értékét az adja, hogy a kiindulási izoxazolinok (**96**) könnyen nyerhetők nitronok (**95**) és acetilének cikloaddíciós reakciójában.¹⁷³⁻⁴



36. ábra Azometin-ilidek előállítása 4-izoxazolinok vegyértékizomerizációjával

A 4-izoxazolinokkal összehasonlítva a 4-oxazolinok szintézisére kevés használható módszer volt ismert, azonban *Vedejs és munkatársai* kidolgoztak egy jól használható eljárást, mely lehetővé tette az azometin-ilidek előállítását is ezen az úton; oxazolinium sókat (**99**) szelektíven redukálva oxazolinokhoz (**100**) jutottak, melyek, ha a 4-es helyzetben nem található szubsztituens már szobahőmérsékleten felnyílnak a megfelelő azometin-iliddé (**101**), s azt követően a szokásos módon csapdázhatók (37. ábra).¹⁷⁵

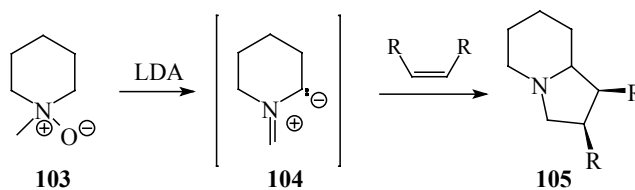


37. ábra 4-Oxazolinok szintézise és átalakulásuk azometin-iliddé

A fenti módszereken kívül beszámoltak még például oxazolidinből *flash* vákuum pirólízissel előállítható ilidekről is, azonban a módszer szélesebbkörű felhasználása az alkalmazott erélyes reakciókörülmények miatt korlátozott.⁶⁰

2.1.10. N-oxidokból történő azometin-ilid képzés

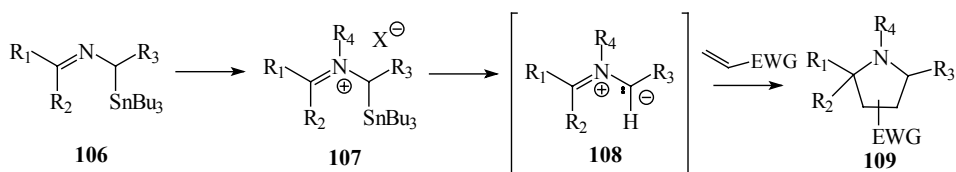
Alifás tercier-amin-N-oxidok és erős bázis reakcióját először *Takayama és Nomoto* vizsgálták. Az azometin-ilid képződését ugyan feltételezték, de igazolni nem tudták.¹⁷⁶ *Roussi és munkatársai*¹⁷⁷ tudtak elsőként ilyen úton ilideket előállítani, melyek nem aktivált olefin dipolarofilekkel léptek cikloaddíciós reakcióba (az elektronhiányos olefinek nem alkalmazhatóak az erősen bázikus körülmények mellett). Habár a módszer szerkezeti módosítási lehetőségei eléggé korlátozottak, néhány példa mégis található az alkalmazásáról.¹⁷⁸⁻⁹ Ezek közül egy a 38. ábrán feltüntetett **105** oktahidro-indolizin előállítása.¹⁸⁰



38. ábra Oktahidro-indolizin előállítása N-oxidból történő azometin-ilid képzéssel

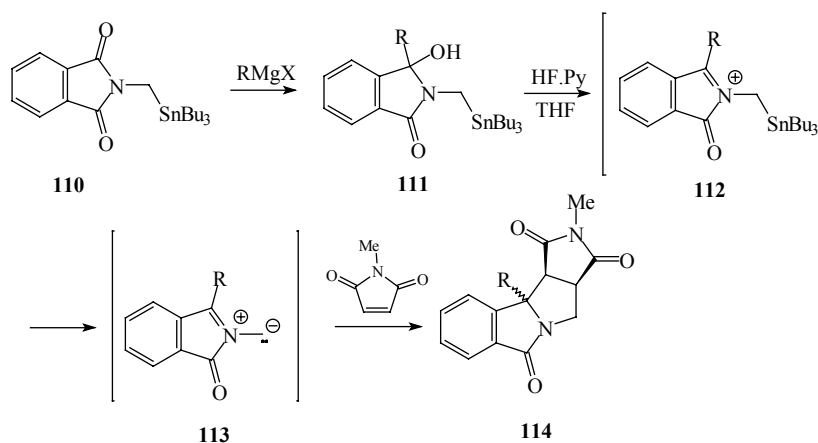
2.1.11. Nem-stabilizált azometin-ilidek előállítása (2-azaallil)-sztannátokból

Az *N*-oxid útnál megismert ilidekhez hasonló reaktivitású, nem-stabilizált dipólok (2-azaallil)-sztannátokból állíthatók elő. Az *N*-alkilezést,¹⁸¹ vagy akár az *N*-protonálást¹⁸² követően megfelelő desztannilező ágens jelenlétében keletkeznek a **108** azometin-ilidek, melyek elektronban gazdag és heteroatomot tartalmazó olefinkötésekkel is készségesen lépnek cikloaddíciós reakcióba (39. ábra).



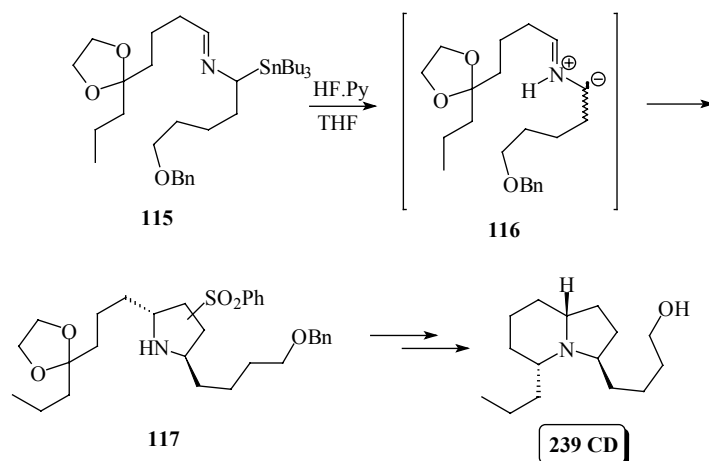
39. ábra Nem-stabilizált azometin-ilidek előállítása (2-azaallil)-sztannátokból 1.

Az alkilezés történhet intramolekulárisan egy, a sztannilezett tercier aminhoz kapcsolódó elektrofil molekularészlet segítségével is, de kialakulhat a kvaterner nitrogén-centrum egyszerű vízkilépést követően is. Ez utóbbi esetre jó példa az *N*-(tributylstannil-metil)-ftálimidekből (**110**) Grignard-reagens hatására képződő **111** karbinol-amid dehidratálása (40. ábra).¹⁸³



40. ábra Nem-stabilizált azometin-ilidek előállítása (2-azaallil)-sztannátokból 2.

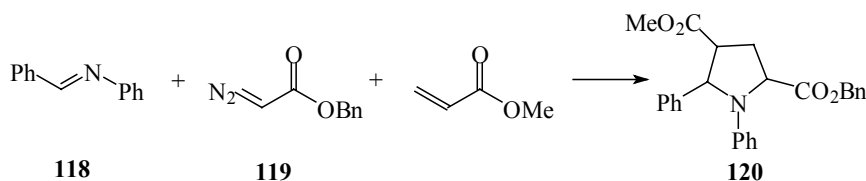
A módszerrel előállítható **116** azometin-ilid cikloaddíciója volt a kulcslépése a **239CD**-vel jelölt indolizidin-alkaloid szintézisének.¹⁸⁴ A fenil-vinilszulfonnal képzett **117** cikloaddukt ugyan regio- és sztereoizomerek keverékeként keletkezett, de a pirrolidin gyűrű 2-es és 5-ös helyzetű lényeges szubsztituensei minden izomerben *transz* térállásúak.



41. ábra A 239CD-vel jelölt indolizidin-alkaloid szintézise

2.1.12. Karbénékből vagy fém-karbenoidokból történő ilidképzés

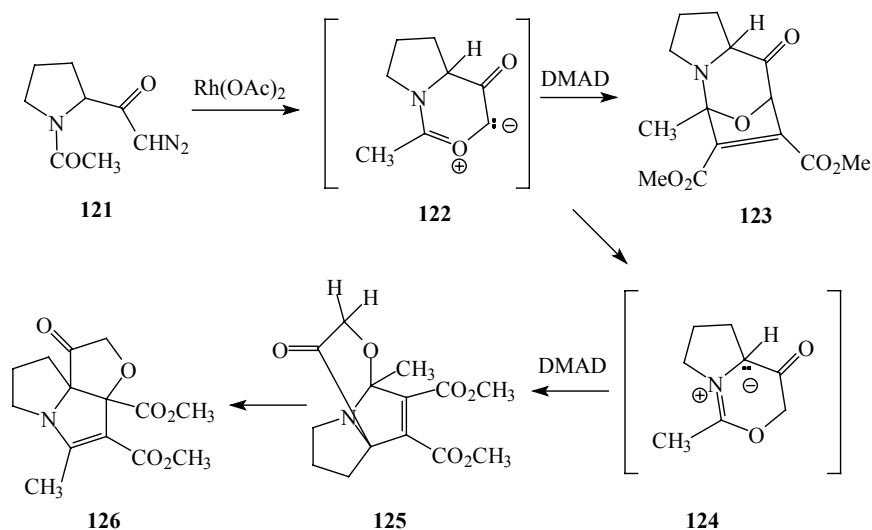
Megfelelő körülmények között előállított karbének és valamilyen magányos elektronpárral rendelkező heteroatomos vegyület reakciójában keletkező dipólok az utóbbi időkben kerültek alkalmazásra a heterociklusos kémiában. Azometin-ilidek állíthatók elő karbének, vagy fém-karbenoidok és iminek reakciójában. A karbén képződése a megfelelő diazovegyületből többféle katalizátor, mint pl. $[\text{Rh}(\text{OAc})_4]$,¹⁸⁵ $\text{Cu}(\text{I})$,¹⁸⁶ vagy akár Ru-porfirin komplex¹⁸⁷ segítségével is kiváltható (42. ábra).



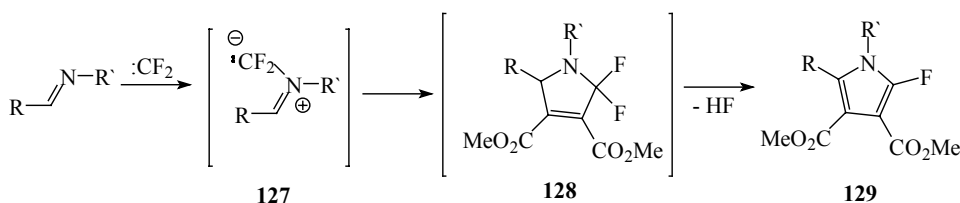
42. ábra Azometin-ilidek előállítása karbének, vagy fém-karbenoidok és iminek reakciójában

Padwa és munkatársai az általuk dipól-kaszkádnak is elnevezett módszert akkor fedezték fel, amikor (S)-1-acetil-2-(1-diazoacetil)pirrolidin (121) intramolekuláris reakcióját tanulmányozták dimetil acetiléndikarboxiláttal $\text{Rh}(\text{OAc})_2$ jelenlétében. A váratossággal ellentétben a karbonil-ilid dipólból származó cikloaddukt (123) csak melléktermékként mutatkozott az elsődlegesen képződő 122 dipól izomerizálódása során keletkező azometin-ilidből (124) levezethető 126 pirrolin-származék mellett.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰

A karbén-út az egyetlen módszer amelynek segítségével halogén atomot tartalmazó azometin-ilidek is előállíthatók. *Novikov és munkatársai* különféle imineket reagáltattak CBr_2F_2 -ből *in situ* előállított difluoro-karbénékkal, amelyek a nitrogén magányos elektronpárjához kapcsolódva azometin-ilideket (127) képeztek. Ezek a jelenlévő dipolarofillel reagálva, hidrogénfluorid veszteséget követően 129 fluoro-pirrol származékokká alakultak.¹⁹¹⁻² A reakciót víz jelenlétében végrehajtva pirrolidinonok keletkeznek a geminális difluoro-csoport hidrolízise folytán.¹⁹³⁻⁴

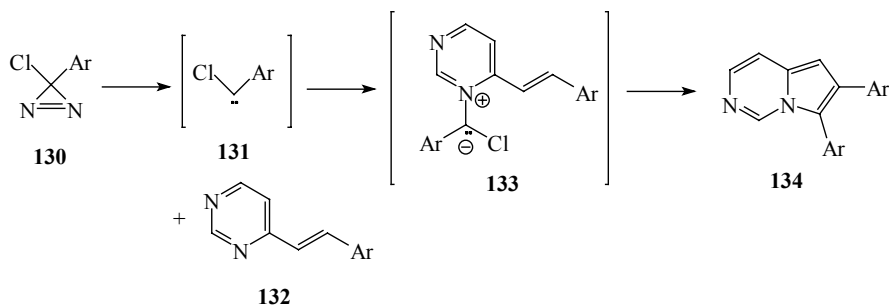


43. ábra A „dipól kaszkád”



44. ábra Fluoro-pirrol származékok előállítása

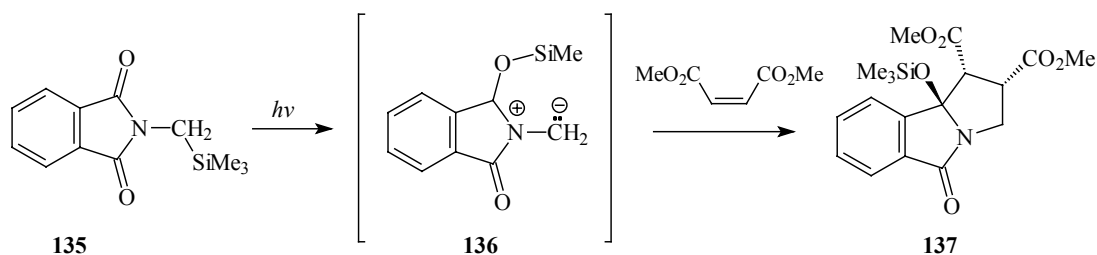
Liu és munkatársai aril-klóraziridinek (**130**) termolízisével aril-klórkarbéneket (**131**) képeztek, melyeket különféle telítetlen oldalláncot is tartalmazó *N*-heterociklusokkal (pl. **132**) reagáltattak. A képződő azometin-ilidek (**133**) egy 1,5-elektrociklizációs és egy dehidrohalogénezést követően a megfelelő **134** aromás biciklussá alakultak át (45. ábra).¹⁹⁵⁻⁶



45. ábra Aril-klóraziridinek termolízisével és a keletkező karbén reakciója olefinekkel

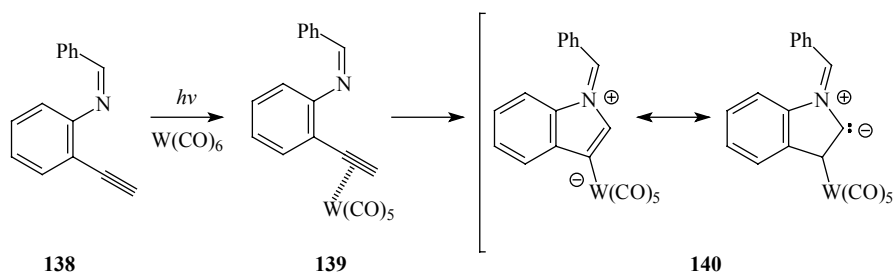
2.1.13. Egyéb módszerek

Mariano és munkatársai ftálimid-származékok (pl. **135**) fotokémiájának tanulmányozása során¹⁹⁷ egy érdekes egyelektron-vándorlással induló (SET) módszert fedeztek fel azometin-ilidek előállítására. A képződő oxi-anion belső nukleofilként megtámadja a szén-szilícium σ -kötést és a trimetil-szilil csoport vándorlását követően alakul ki a **136** azometin-ilid. A reakció preparatív is értékesíthető; jó termeléssel (80 - 90 %), tisztán keletkezik az *endo*-izomer cikloaddukt (**137**).¹⁹⁸⁻⁹



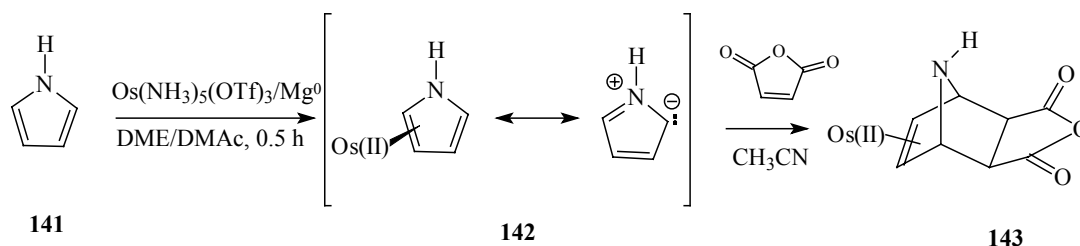
46. ábra Azometin-ilidek előállítása ftálimidek fotolízisével

Japán kutatók wolfram-tartalmú azometin-ilideket állítottak elő, melyekből jellemzően elektronban gazdag olefinek segítségével új indolszármazékokat állítottak elő. Aldiminekből (pl. **138**) kiindulva, azokat $W(CO)_6$ jelenlétében fotolizálva a képződő instabilis pentakoordinált wolframszármazék π -komplexet képez (**139**) az alkin hármaskötésével és így lehetővé válik az imin nukleofil támadása, s ennek eredményeképpen alakul ki a különleges fémtartalmú dipól (47. ábra).²⁰⁰



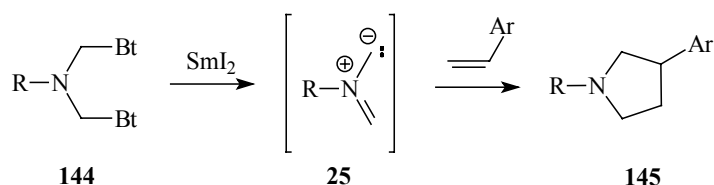
47. ábra Wolfram-tartalmú azometin-ilidek előállítása

Magának a pirrolnak (**141**) az ozmium-komplexe (**142**) is hajlamos a spontán azometin-iliddé történő átalakulásra.²⁰¹ Ennek csapdázása során a nagy szintetikus jelentőséggel bíró 7-azanorbornán származékok (**143**) keletkeznek (48. ábra).²⁰²



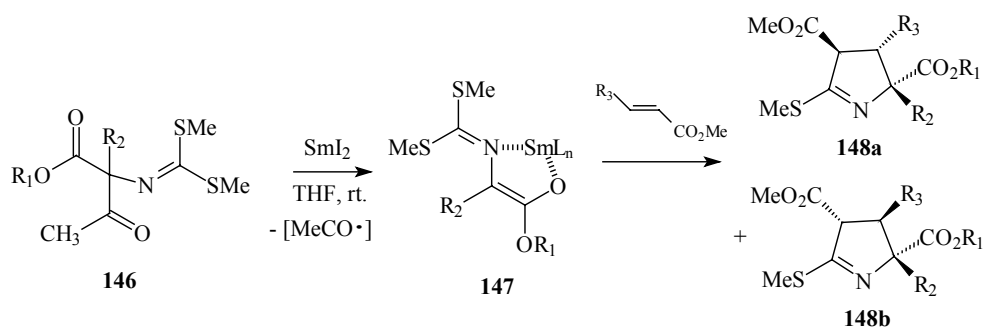
48. ábra $Os(II) = [Os(NH_3)_5](OTf)_2$

Katritzky és munkatársai benzotriazol távozó csoportot alkalmazó módszert fejlesztettek ki nem-stabilizált ilidek előállítására. A **144** prekursor könnyen előállítható 1-hidroximetil-benzotriazolból és a tetszés szerint kiválasztott primer aminből, majd SmI_2 jelenlétében képződik a **25** azometin-ilid amely érdekes módon inkább az *N*-oxid úton kapott dipólokhoz hasonlóan, aktiválatlan alkénnel reagál jó termeléssel (49. ábra).²⁰³ Benzotriazol helyett tozil-csoport is megfelelő, ebben az esetben a prekuzort az amin, formaldehid és *p*-toluolszulfonsav reakciójában állítják elő.²⁰⁴



49. ábra A benzotriazol út azometin-ilidek előállítására

Szamárium(III)-helyettesített azometin-ilideket (**147**) lehet előállítani egy meglehetősen érdekes úton. *Alvarez-Ibarra és munkatársai* imino-ditiokarbonátokat kezeltek szamárium(II)-jodiddal, melynek hatására acetyl gyök kilépése mellett, kéntartalmú azometin-ilidek képződtek, melyek elektronban szegény alkénnel reagálva, egy molekula metilmerkaptán kilépését követően, pirrolin származékokat (**148a-b**) adtak termékként közepes diasztereoselektivitással (50. ábra).²⁰⁵



50. ábra Szamárium-tartalmú azometin-ilidek előállítása

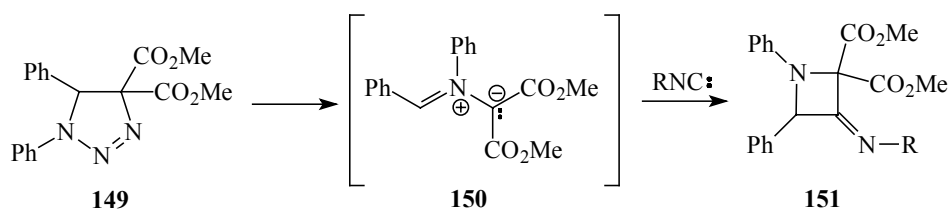
2.2. Az azometin-ilidek egyéb reakciói

Az azometin-ilideknek a fentiekben ismertetett [2+3]-reakciói mellett léteznek egyéb ebbe a kategóriába nem illeszthető cikloaddíciós illetve electrociklizációs átalakulásai is. Az alábbiakban ezek közül ismertettek néhány példát, továbbra is a teljesség igénye nélkül.

2.2.1. [1+3] Cikloaddíciók

A $2\pi + 4\pi$ elektron részvételével zajló cikloaddíciós reakciókban nem csak kettős kötés szerepelhet 2π komponensként, hanem arra alkalmasan reaktív és hozzáférhető magányos elektronpár is. Ilyen módon az 1,3-dipólok és izocianidok reakciójában 1+3 atom részvételével zajló folyamatban négy atomból felépülő heterociklusok keletkezése várható.

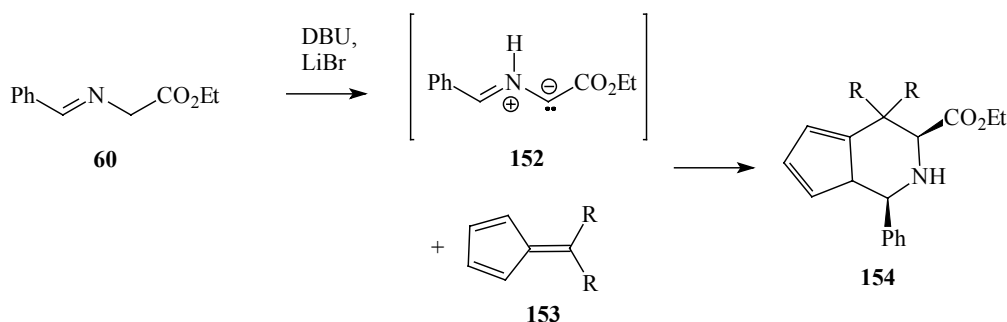
Imino-azetidinek (**151**) egy új előállítását írták le ilyen módon német szerzők 1975-ben. A **150** azometin-ilidet egy triazolin származék (**149**) termolízisével generálták, dipolarofilként pedig különböző izocianidokat alkalmaztak (51. ábra).²⁰⁶ Hasonlóan módon reagáltak az 1-ftálimidoaziridinek termikus gyűrűfelnyitása során képződő azometin-ilidek is.²⁰⁷



51. ábra Imino-azetidinek előállítása [1+3] cikloaddícióval

2.2.2. [6+3] Cikloaddíciók

Egy nagyon érdekes [6+3] cikloaddíciós reakciót írtak le taiwani kutatók. A felhasznált azometin-ilideket az *N*-metallálós úton állították elő **60** aldiminból és azt szobahőmérsékleten reagáltatva különböző fulvénekkel (**153**) jó termeléssel és kitűnő sztereoszelektivitással kondenzált piperidinekhez jutottak el (52. ábra).²⁰⁸

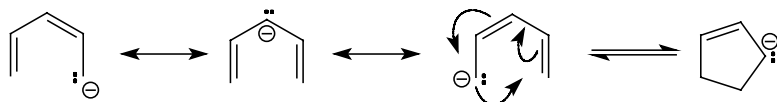


52. ábra Azometin-ilidek [6+3] cikloaddíciója

2.2.3. Azometin-ilidek 1,5-dipoláris elektrociklizációja

Az elektrociklizációs reakciók elnevezése még *Woodwardtól és Hoffmantól* származik;² a periciklusos reakciók egy speciális csoportját illették ezzel a névvel. Azok az átalakulások esnek ebbe a kategóriába, amelyekben egy polién- vagy egy polienil-rendszer gyűrűt zár egy ciklikus elektroneltolódással járó folyamatban. A reakció eredményeképpen egy új σ -kötés alakul ki az egyik π -kötés rovására. A megfelelő gyűrűfelnyílás azonos energiaprofíllal jellemezhető, mint a gyűrűzárás.

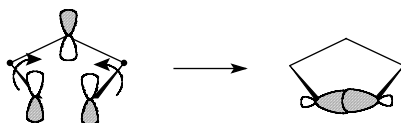
Az 1,5-elektrociklizáció 6π -elektron és 5 párhuzamos *p*-pálya részvételével zajlik, legegyszerűbb példája a ciklopentadienil anion átalakulása ciklopenténné (53. ábra).



53. ábra A ciklopentadienil anion átalakulása ciklopenténné

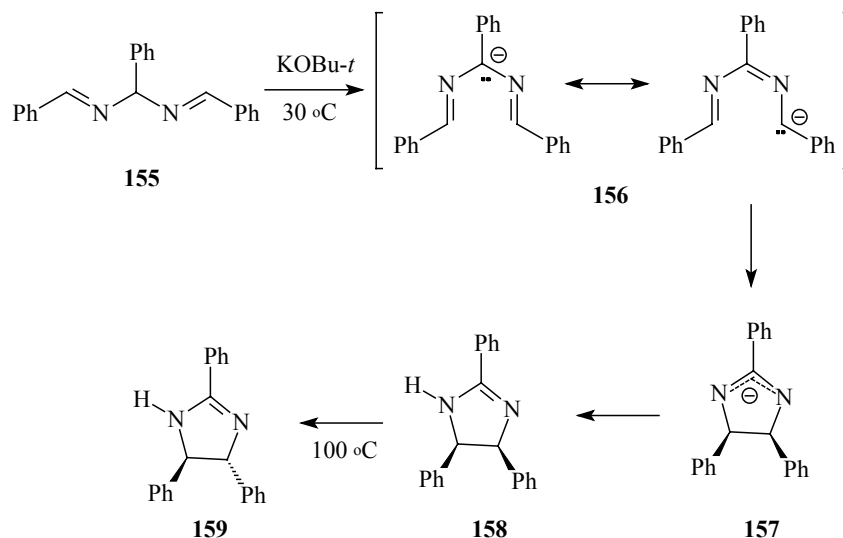
A gyűrűzárás a ciklopentadienil anion szabályszerű deformációjával és a kötések elcsavarodásával következik be: A C1-C2 és C4-C5 atomok közötti kötések tengelyének 90° -os elfordulása szükséges, míg az 1-es és 5-ös szénatomoknak elég közel kell kerülni egymáshoz az új σ -kötés kialakulása végett. Mint az a ciklopentadienil anion HOMO-jának Woodward-Hoffmann féle vizsgálatából is szembetűnő, a kötéstengelyeknek egymástól eltérő

irányban, azaz diszrotációval kell elforogniuk – ez meghatározó a reakció sztérikus lefolyását illetően (54. ábra).



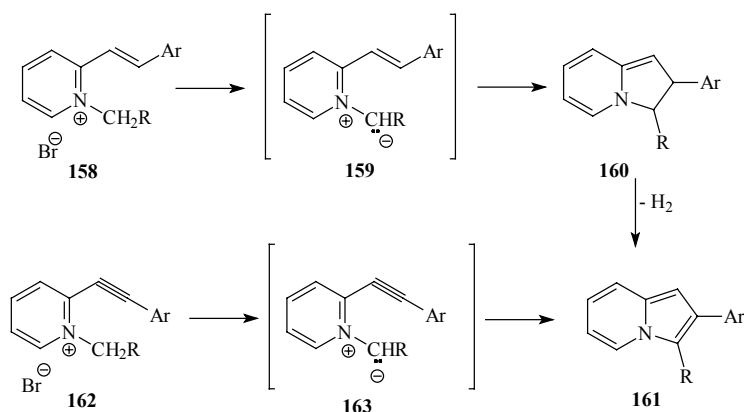
54. ábra A ciklopentadienil anion átalakulása ciklopenténné

Erre az egyik legjobb példa a *Laurent* által több mint 160 évvel ezelőtt felfedezett reakció, miszerint, ha hidrobenzamidot (**155**) melegítünk, „amarin”-t (**158**, 2,4,5-trifenil-imidazolin) kapunk termékként.²⁰⁹ A reakciót később *Hunter és Sim*²¹⁰⁻¹ vizsgálta meg tüzetesebben és úgy találták, hogy az bázisokkal katalizálható, már 30 °C-n bekövetkezik a képződő diaza-pentadienil anion (**156**) ciklizációja. A kapott termék sztereokémiája világos bizonyíték a diszrotációval végbemenő electrociclizációs folyamatra nézve. Mivel a *transz*-származék (**159**) a termodinamikailag stabilisabb termék, a reakcióelegyet 100 °C-on tartva a kapott *cisz*-amarin (**158**) lassan teljesen átalakul a **159** *transz*-formává (55. ábra). Ugyanez a reakció lítium-tetrametilpiperidid bázis jelenlétében már –130 °C-on, 99.7 %-nál nagyobb sztereoselektivitással zajlik és olyan sebességgel megy végbe, hogy azt NMR spektroszkópiával sem sikerült követni.²¹²



55. ábra Az amarin szintézise

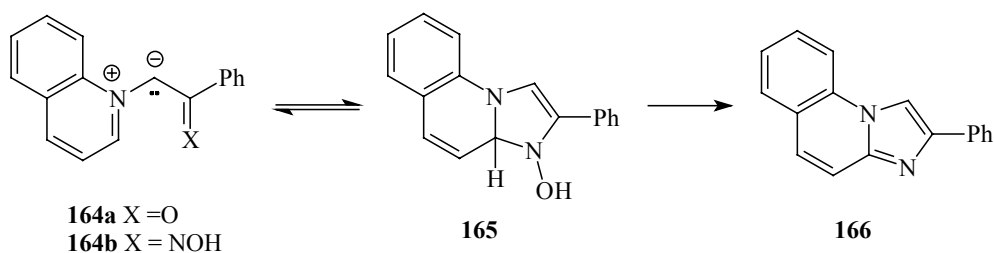
Az azometin-ilidek 1,5-dipoláris ciklizációjának egyik legfőbb felhasználási területe az indolizidin származékok előállítása, erre számtalan példa található az irodalomban.²¹³ Egy a közelmúltban leírt esetben például 2-arylindolizidineket (**161**) állítanak elő 2-(2'-aryl-vinil)-piridiniumilidek (**159**) ciklizációs reakciójában oxidáló ágens jelenlétében. Ez utóbbira azért van szükség, hogy az elsődlegesen keletkező, egyébként instabil **160** dihidro származékot a stabilisabb, teljesen aromás származékká alakítsa át.²¹⁴ Ha az oldallánc egy hármaskötést tartalmaz, az olefinkötés helyett azonnal a **161** telítetlen származék keletkezik, ebben az esetben azonban a **162** kiindulási anyag szintézise okoz több nehézséget (56. ábra).²¹⁵



56. ábra 2-Aril-indolizidinek szintézise 1,5-elektrociklizációs reakcióval

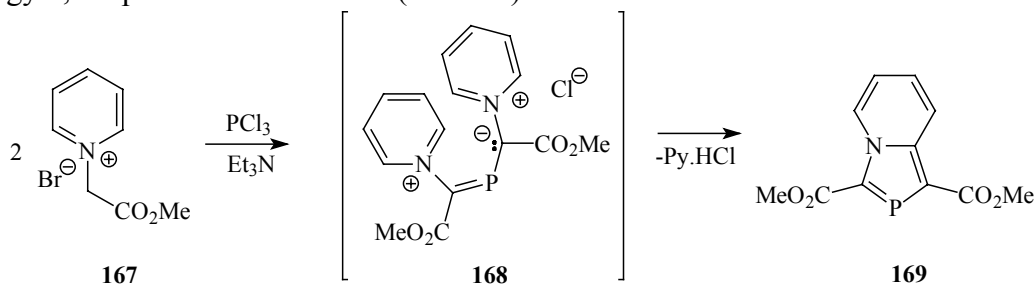
Az elektrociklizációs reakcióban további heteroatomok részvétele is elképzelhető, így C=O, C=P és C=N kötések is reagálhatnak a megfelelően kialakított azometin-ilidekkel intramolekulárisan.²¹⁶

Ismertek olyan esetek, amikor a karbonil-csoport nem mutat hajlandóságot elektrociklizációs reakcióban való részvételre, míg az aza-analagon készségesen reagál. Így a fenacil-kinolinium betain (164a) hosszabb idő után sem zár gyűrűt, míg ha *N*-fenacil-kinolinium bromidot melegítünk hidroxilamin hidroklorid jelenlétben, 130 °C-on, a feltételezett 164b és 165 intermediereken keresztül, jó termeléssel 166 imidazo[2,1-*a*]kinolint lehet izolálni. Az esetlegesen kialakuló egyensúly eltolásában a víz eltávolításának és az aromatizációnak lehet szerepe.²¹⁷



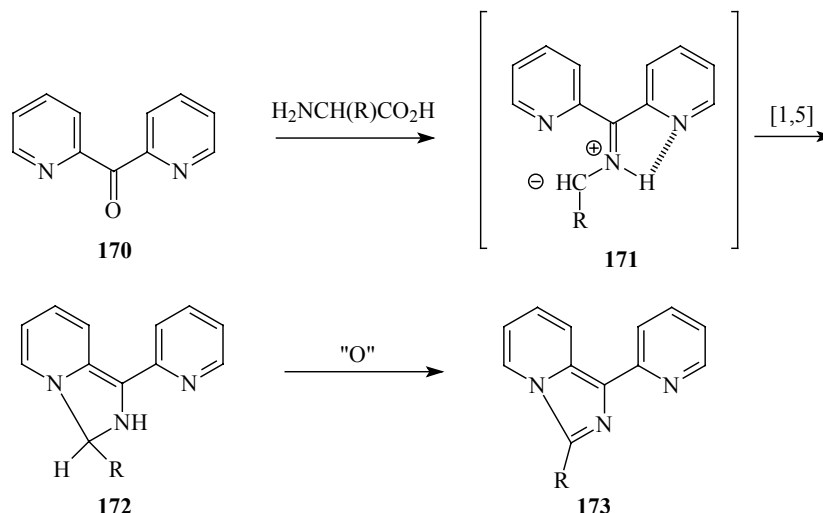
57. ábra Imidazo[2,1-*a*]kinolin szintézise 1,5-elektrociklizációval

Indiai kutatók piridiniumsókat (pl. 167) reagáltattak foszfortrikloriddal trietilamin bázis jelenlétében és így szobahőmérsékleten, jó termeléssel 2-foszfaindolizidineket (169) kaptak termékként. További kísérletekkel alátámasztották azt a feltételezést, hogy a reakció egy olyan piridinium-ilid intermediere (168) keresztül játszódik le, amelyben minden feltétel adott egy 1,5-dipoláris ciklizációhoz (58. ábra).²¹⁸



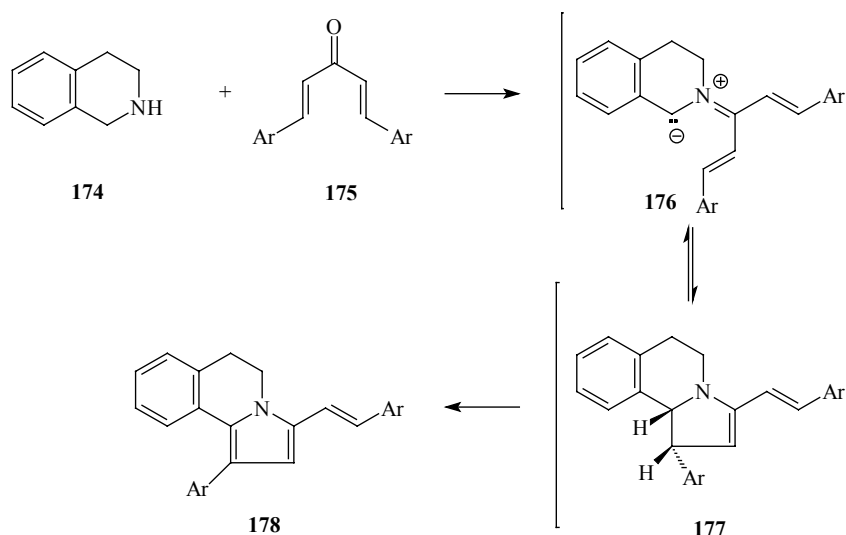
58. ábra 2-Foszfaindolizidinek szintézise 1,5-elektrociklizációval

Grigg és munkatársai a 2,2'-bipiridil-ke-tonból (170) és α -aminosavakból keletkező 171 nemstabilizált ilid reakciójában 2-azaindolinokat (173) izoláltak egyedüli termékként, bár az egyébként feltételezett 172 dihidro izomer intermedier nem volt kimutatható a reakció során (59. ábra).²¹⁹



59. ábra Bipiridil-ke-tonból képzett azometin-ilid 1,5-elektrociklizációja

Ugyanebben a közleményben egy másik kísérletsorozatról is beszámolnak, melyben tetrahydroizokinolint (174) reagáltatnak 175 divinil-ke-tonnal. Az elsődlegesen keletkező dihidro származék (177) ebben az esetben sem volt izolálható a reakcióelegyből (60. ábra).²¹⁹

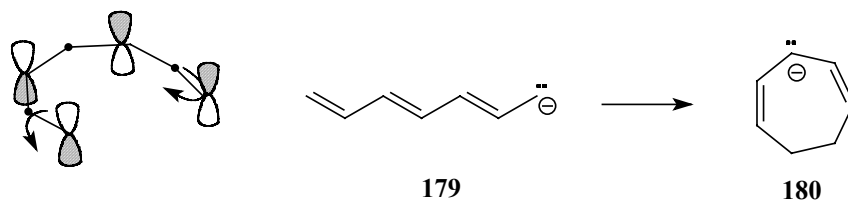


60. ábra Tetrahydro-izokinolin reakciója divinil-ke-tonokkal

2.2.4. 1,7-Elektrociklizációk

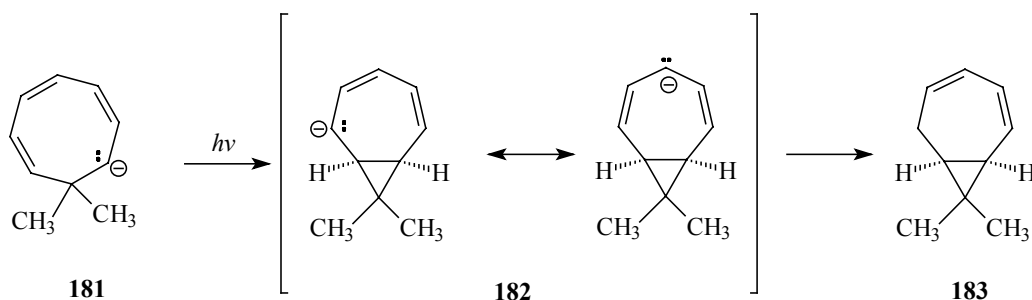
Az 1,7-elektrociklizációs gyűrűzárások és gyűrűfelnyílások hét atom aktív részvételével valósulnak meg; az átalakulás során 8 π -elektron mozog egy időben. Az ilyen elektronrendszer szénvázú megfelelője a heptatrienil anion (179), amely cikloheptadienil anionná (180) ciklizálódhat. A heptatrienil anion HOMO pályájának szimmetriája miatt,

termikus reakció esetén, a gyűrűzárásnak konrotációval kell megvalósulnia (61. ábra). Maga a ciklizációs folyamat termodinamikailag kedvezményezett, hiszen a π -kötés rovására kialakuló σ -kötés által hozott energianyereség (kb. -20 kcal/mól) mindenképpen kompenzálja a delokalizáció csökkenését és a fellépő csekély gyűrűfeszültséget. Maga a heptatrienil anion ciklizációja THF-hexán oldószerkeverékben, -30 °C-on, 13 perces felezési idő mellett megy végbe.²²⁰



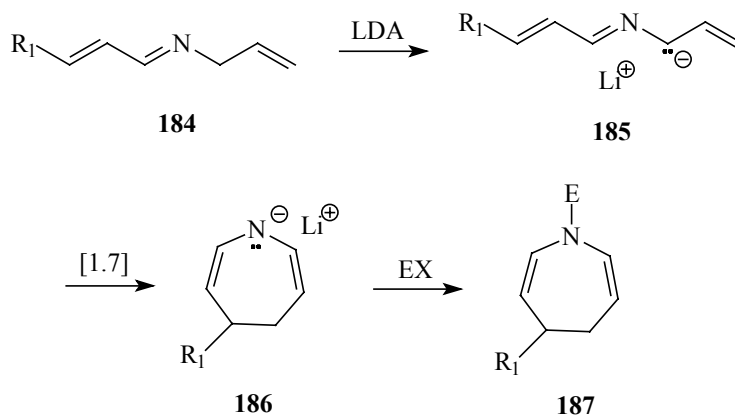
61. ábra Az 1,7-elektrociklizáció

A 62. ábrán látható, 8-tagú gyűrűbe zárt **181** heptatrienil anion esetében a folyamat szterikus okokból az intraanulláris gyűrűzárás során csak diszrotációval mehet végbe: ez a folyamat 8π -elektron esetén csak fotokémiai úton megengedett. Ezt az előrejelzést a kísérleti tények a messzemenően alátámasztották.²²¹



62. ábra Heptatrienil anion intraanulláris gyűrűzárása

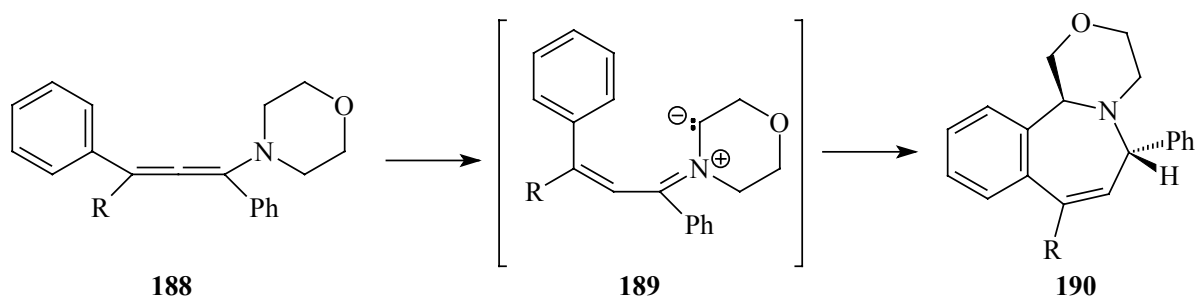
Ugyanez a folyamat a Woodward-Hoffmann szabályok érvényessége mellett természetesen heteroatommal (vagy atomokkal) helyettesített származékok esetén is végbemehet (63. ábra).²²²



63. ábra Aza-heptatrienil anion 1,7-elektrociklizációja

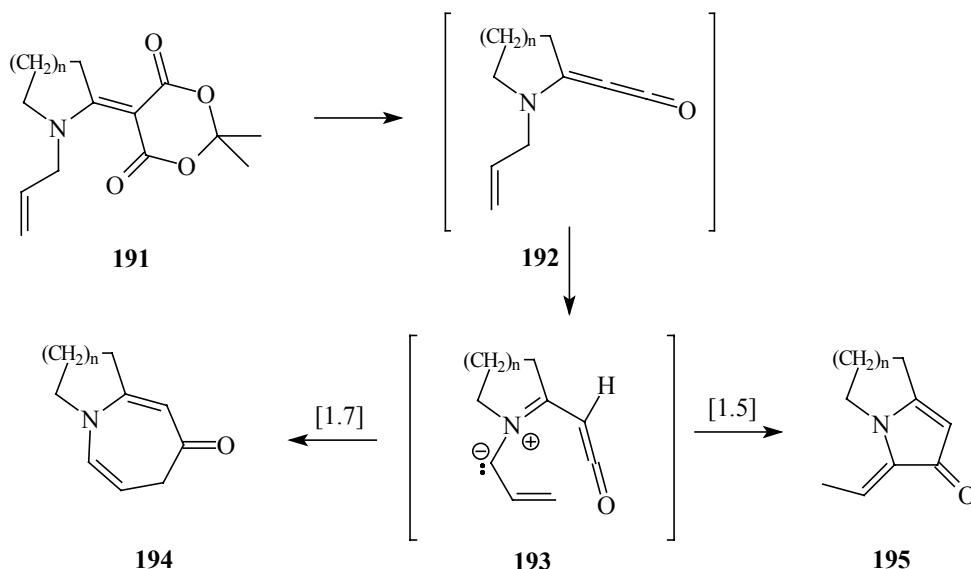
Az azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakcióira meglehetősen kevés példa ismert, ha ugyanezen dipólok cikloaddíciós és 1,5-elektrociklizációs reakcióit választjuk összehasonlítási alapként. Az alábbi reakciók többségénél az azometin-ilidek szerepe csupán feltételezés, kimutatásuk, vagy csapdázásuk nem történt meg.

Mayer és Maas²²³ morfolino-allén származékokat (**188**) melegítettek 120-30 °C-ra, s így benzazepinokat (**190**) nyertek kvantitatív termeléssel. Az átalakulás általuk feltételezett első lépése az NCH_2 proton 1,4-vándorlása az allén erősen bázikus, "középen" elhelyezkedő szénatomjára. Az így keletkező telítetlen azometin-ilidek (**189**) az aromás gyűrű részvételével 1,7-elektrociklizációs úton stabilizálódnak (64. ábra).²²³⁻⁴



64. ábra Mayer és Maas kísérlete

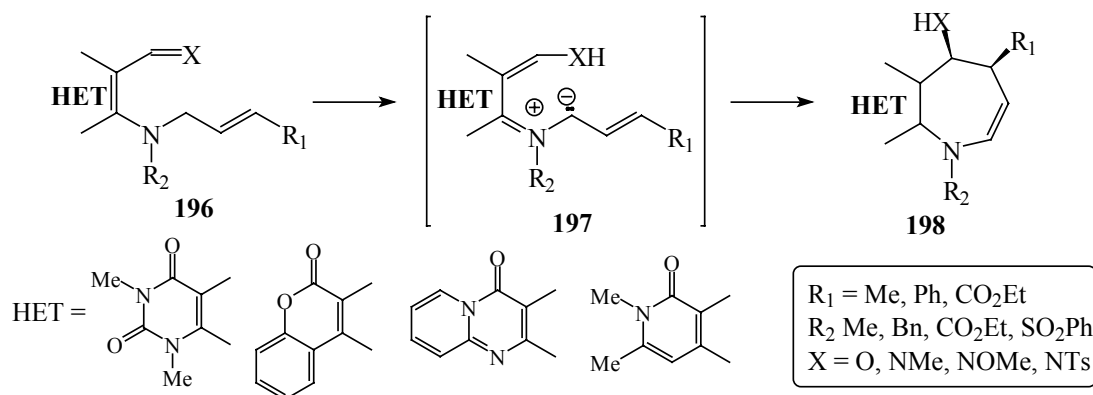
Meldrum-sav származékokból (**191**) vákuum-pirolízis körülményei között feltételezhető egy metilén-ketén (**192**) kialakulása, amely azonban egy meglehetősen instabil képződmény, s így feltételezett azometin-ilid - ketén intermediere (**193**) keresztül, annak egymással versengő 1,5-, illetve 1,7-elektrociklizációs reakciójával **194** vagy **195** biciklusokká alakulhat át (65. ábra).²²⁵⁻⁷



65. ábra Meldrum-sav származékok vákuum-pirolízise

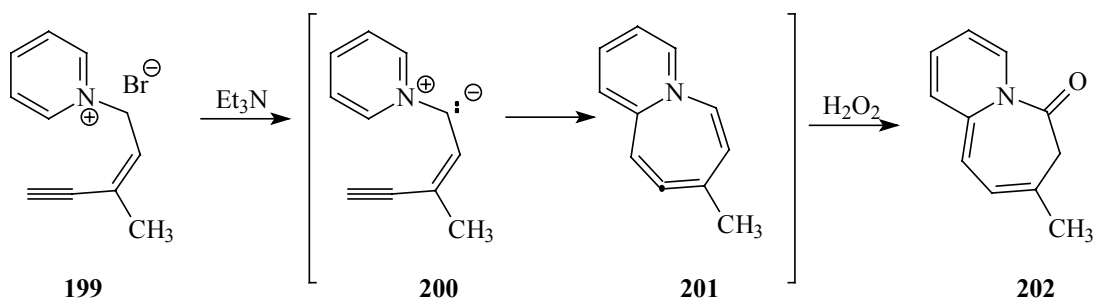
Újabban Noguchi és munkatársai fejlesztettek ki egy módszert különféle heterociklusokkal anellált azepinek (**198**) előállítására. Mind az elméleti számítások, mind a kísérleti eredmények azt az elképzelést támasztották alá, hogy ebben az esetben a gyűrűzárás

két egymást követő, szimmetria-megengedett periciklusos reakció eredménye: az első egy 1,6-hidrogén vándorlás, majd azt követően a második, a kialakult konjugált azometin-ilid (**197**) elektrociklizációs reakciója (66. ábra).²²⁸⁻²³²

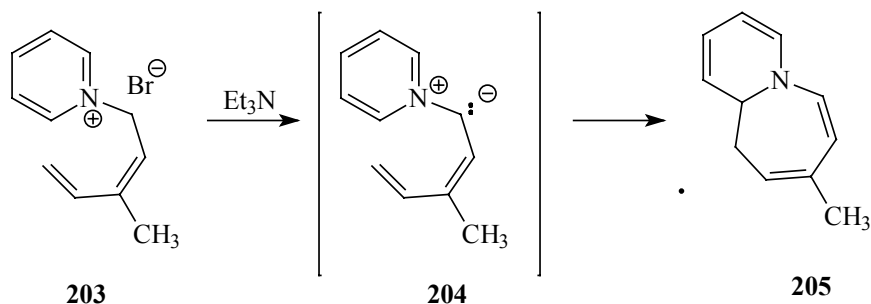


66. ábra Azepinnel anellált heterociklusok előállítása

Eberbach és munkatársai konjugált piridinium-ilidek reakcióit tanulmányozták.²³³ A **199** típusú származékok a dehidrohalogénezést követően a várákosnak megfelelő gyűrűs termékekkel alakultak. A reakcióelegyben jelenlévő víz és hidrogén-peroxid hatására az instabil **201** allén a **202** pirido[1,2-*a*]azepinon származékká alakult (67. ábra). Amennyiben a terminális acetilén-csoportot olefinkötéssel váltották fel, dihidropirido[1,2-*a*]azepinek (**205**) keletkeztek jó termeléssel (68. ábra).²³⁴



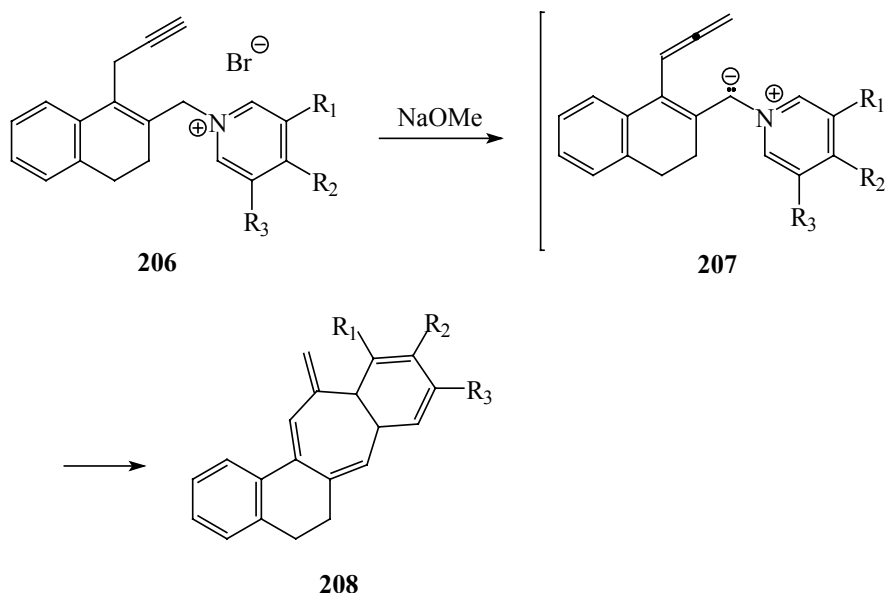
67. ábra Piridinium-ilidek átalakulása pirido[1,2-*a*]azepinon származékká



68. ábra Butadienil oldalláncot tartalmazó piridinium-ilidek 1,7-elektrociklizációja

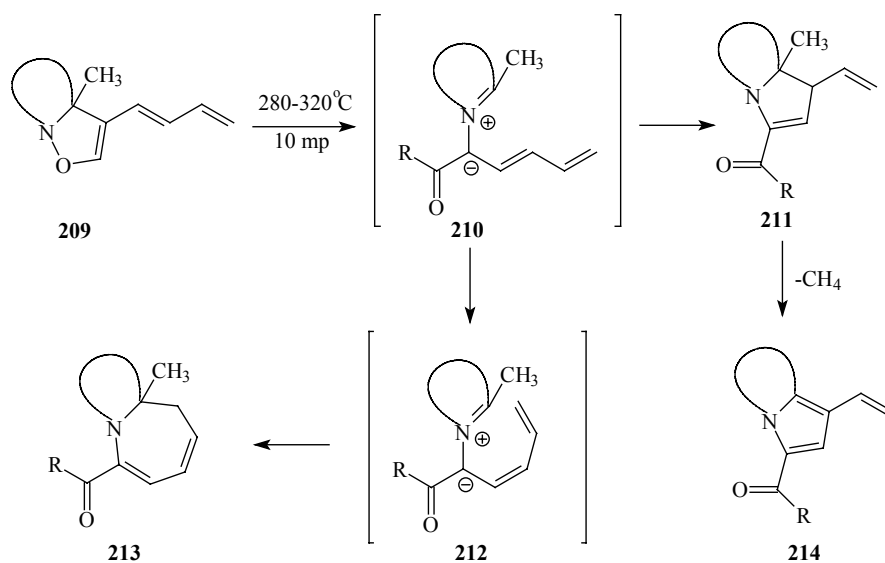
Eberbach és munkatársai a fent említett közlemény bevezetésekként, egy a kutatócsoportjukban készült PhD értekezésre hivatkozva, beszámoltak egy aziridin hőbontása

során keletkező azometin-ilid 1,7-elektrociklizációjáról is, de ezt az eredményt máshol eddig nem publikálták. Újabban ugyanez a csoport mutatta meg, hogy az allének (**207**) kumulált kettőskötésrendszere is képes részt venni 1,7-elektrociklizációs reakciókban (69. ábra).²³⁵



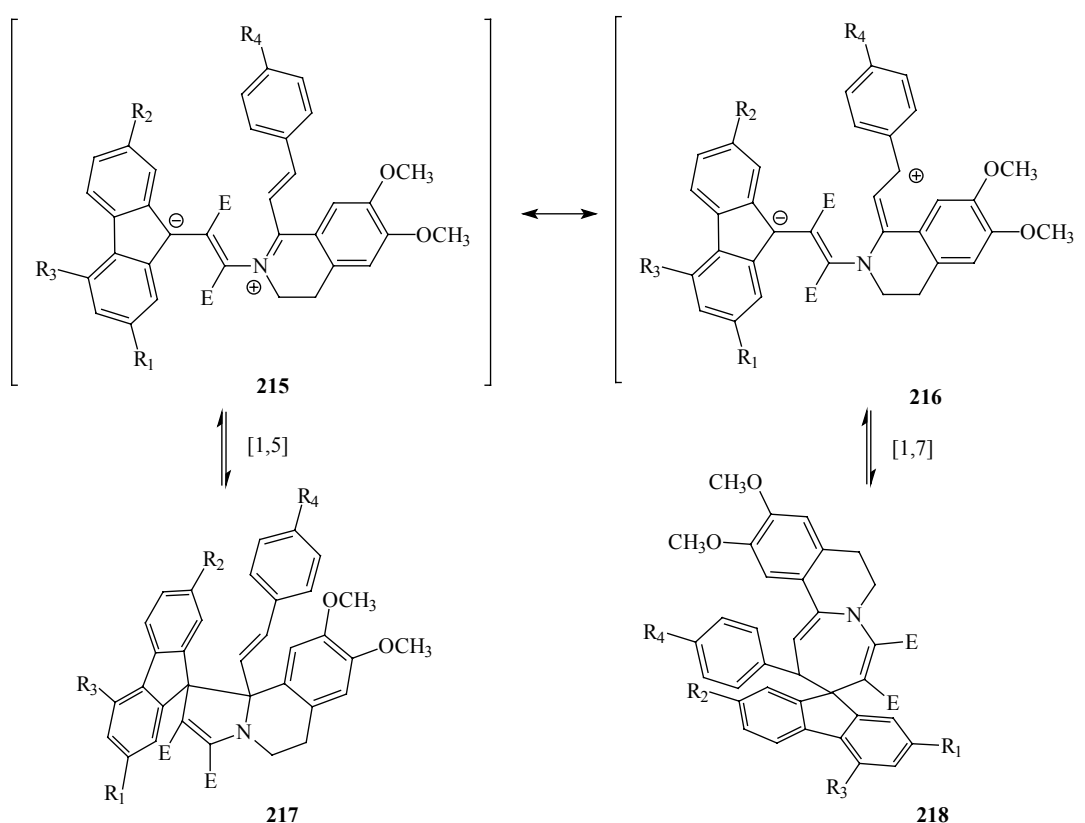
69. ábra 1,7-Elektrociklizáció allén részvételével

Eberbach és Friebolin butadienil-oldalláncot tartalmazó 2,3-dihidroizoxazolok (**209**) átalakulásait is tanulmányozta rövid-kontaktidős termolízis körülményei között. A jelentős mennyiségű, nagyobb molekulatömegű termék mellett két vegyületet tudtak tisztán elkülöníteni a reakciót követően. A fő komponens, a biciklusos dihidroazepin (**213**) és a kisebb mennyiségben kapott pirrol származék (**214**) valószínűleg olyan többlépéses reakciósor eredményeképpen keletkezett, amelynek során az esetleg keletkező azometin-ilid (**210** és **212**) 1,7- vagy 1,5-elektrociklizációs átalakulása is szerepet kap (70. ábra).²³⁶



70. ábra 2,3-Dihidroizoxazolok átalakulásai 280 - 320 °C-on

Periciklusos reakciókon alapuló reverzibilis fotokróm rendszerek után kutatva *Dürr és munkatársai* számos, érdekes kiterjedt konjugációt tartalmazó rendszert előállítottak. Az egyik ilyen átalakulás egy sztiril-3,4-dihidroizokinolin származék és egy spirociklopropén reakciójában keletkező azometin-ilid (**215**) elektrociklizációs reakcióján alapul. Figyelemreméltó, hogy a reakció periszelektivitása (1,5- vs. 1,7-elektrociklizáció) a fluorén-egységen található helyettesítők függvényében változott.²³⁷ Ugyanakkor a 2-sztiril-3*H*-indolokból előállított analóg ilidek²³⁸ esetén csak 1,7-, míg az 1-aryl-3,4-dihidroizokinolinek esetén csak 1,5-elektrociklizáció volt megfigyelhető (71. ábra).²³⁹

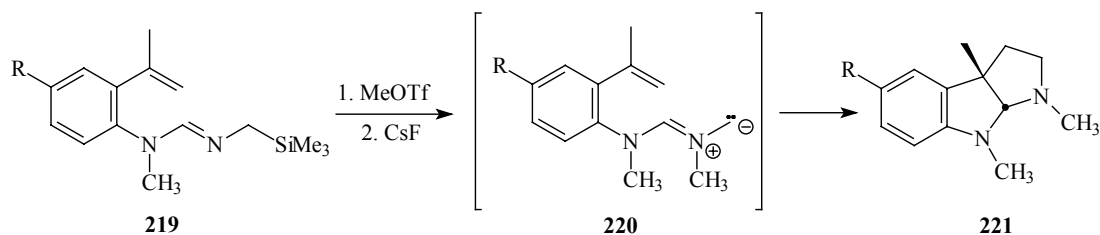


71. ábra Elektrociklizációs reakción alapuló reverzibilis fotokróm rendszer

2.3. Az azometin-ilidek néhány fontosabb szintetikus alkalmazása

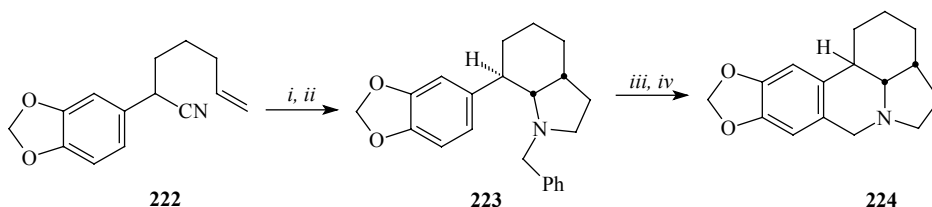
Igen népszerűek a cikloaddíciós reakciók olyan alkaloidok, vagy származékaik szintézise kapcsán amelyek bonyolult sztereocentrumokat hordozó pirrolidin-gyűrűt is tartalmaznak, s így azok a reakciókörülmények helyes megválasztásával, akár egy lépésben, szelektíven előállíthatóak.

Livinghouse és Smith fizosztigmin-alkaloidokat állított elő deszililezéses úton nyert ilidek (**220**) intramolekuláris cikloaddíciójával. A sztereoselektív addíció eredményeképpen a deoxiszerolin (**221**, R = H) és az eserethole (**221**, R = OEt) is előállítható volt (72. ábra).^{32,240}

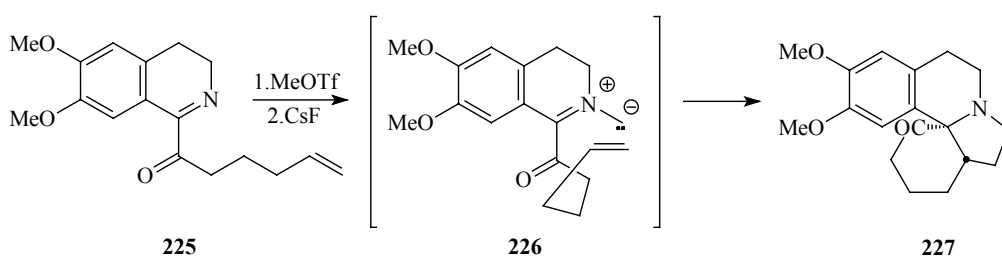


72. ábra Ficosfigmin alkaloidok szintézise

Szintén intramolekuláris cikloaddíció a kulcslépése a (\pm) - α -likorán szintézisének. Metiléndioxi-fenilacetonitrilből és 5-bróm-1-penténből egy lépésben kapták a **222** ciano-olefint, amelyet DIBAL-lal aldehiddé redukáltak, majd *N*-benzil-glicinnel forró toluolban reagáltatva egy izomerként nyerték a **223** cikloadduktot. Ezt katalitikus transzfer-hidrogénezéssel debenzilezve és Pictet-Spengler reakcióban formaldehiddel reagáltatva kapták a célalkaloidot (**224**) (73. ábra).²⁴¹

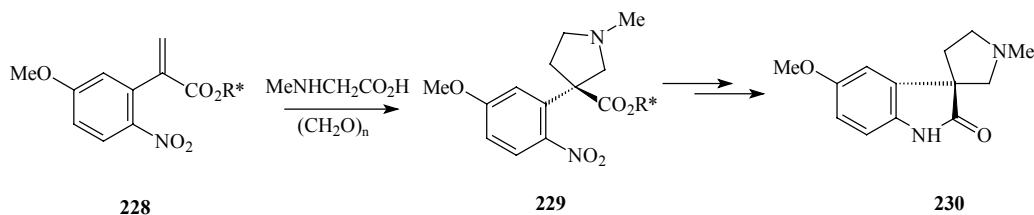
73. ábra Reagensek és körülmények: i. DIBAL; ii. *N*-benzil-glicin; iii. Pd/C, HCOOH/MeOH; iv. CH₂O

Az eritrina-alkaloidok gyűrűrendszere is felépíthető volt intramolekuláris cikloaddícióval; a megfelelő oldalláncot tartalmazó **225** dihidroizokinolint azometin-iliddé alakítva kapták a kívánt, spiro-centrumot is tartalmazó **227** heterociklust (74. ábra).²⁴²



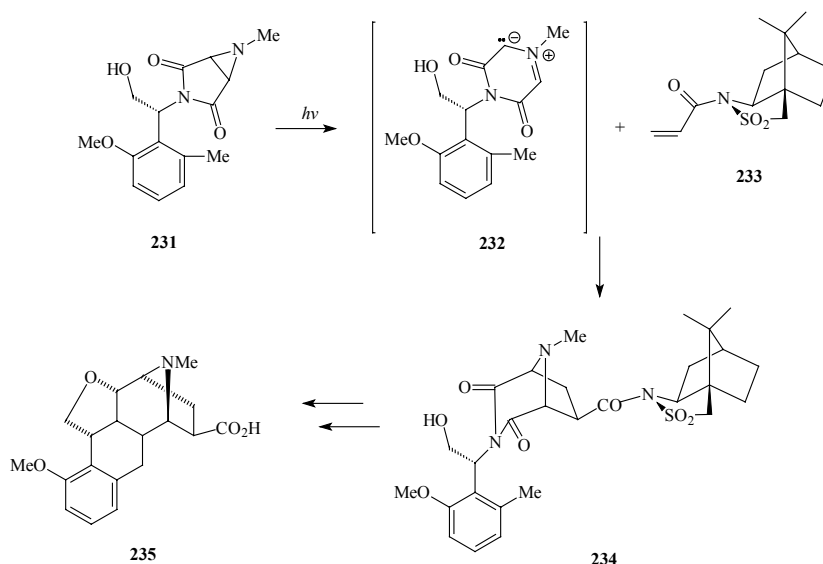
74. ábra Az eritrina-alkaloidok gyűrűrendszerének szintézise

Palmisano és munkatársai a horsfilline (**230**) nevű spiro-oxindol-alkaloid szellemes, enantioszelektív szintézisét valósították meg szarkozinból és paraformaldehiddből előállított *N*-metil-azometin-ilid királis irányítócsoporthoz tartozó olefinre (**228**) való addíciójával. A képződött cikloadduktból (**229**) néhány lépésben az indolgyűrű utólagos, kialakításával kapták meg a kívánt alkaloidot (75. ábra).²⁴³



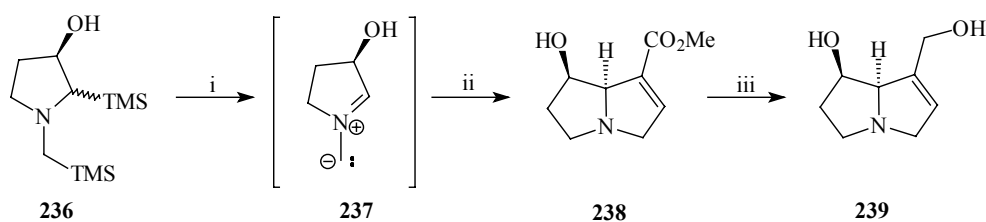
75. ábra A horsfillin enantioszelektív szintézise

Garner a kinokarcin (**235**) szintézisét valósította meg enantioszelektív cikloaddíciós lépés alkalmazásával.²⁴⁴⁻⁵ Oppolzer királis dipolarofiljét (**233**) használva irányítócsoporthként, a cikloaddícióban a kedvező **234** *exo-si* addukt keletkezett fő termékként (76. ábra). E reakció jó példa arra az esetre, amikor az aziridingyűrű felnyílása, szterikus okok miatt, még az alkalmazott fotokémiai behatás ellenére is, csak diszrotációs úton mehet végbe.

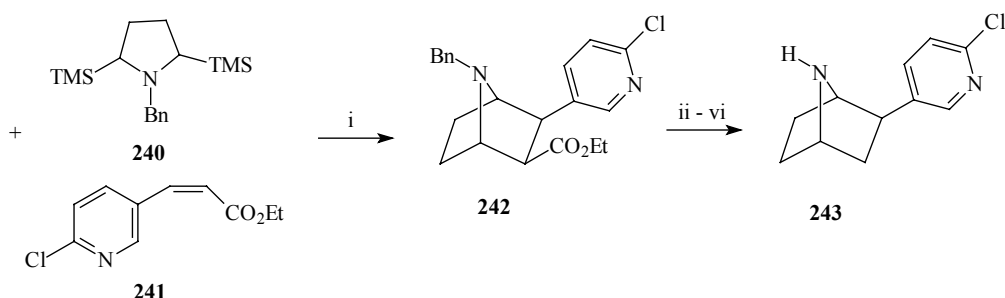


76. ábra A kinokarcin szintézise

Számos pirrolizidin alkaloidot is előállítottak azometin-ilidek felhasználásával,²⁴⁶ köztük a (+)-retronecine-t (**239**). A Pandey és csoportja által kifejlesztett „dupla deszililzéssel” operáló cikloaddíció prekursorát (**236**) *transz*-4-hidroxi-L-prolinból állították elő öt lépésben. Az így kapott **236** bisz-trimetilszilil-vegyületből trifluorecsav hatására keletkezett a **237** azometin-ilid, amely metilakriláttal fő termékként azt a regioizomer cikloadduktot (**238**) adta, amelyből a **239** alkaloidhoz már csak egy egyszerű redukciós lépés vezetett (77. ábra).⁴⁰

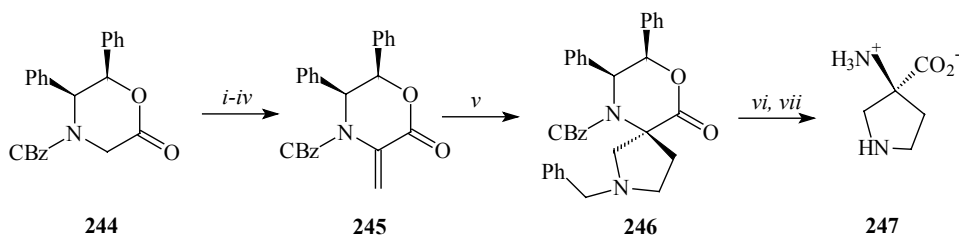
77. ábra Reagensek és körülmények: i. AgF ; ii. $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Me}$;

A fenti módszer egy másik változata alkalmasnak bizonyult az epibatidin és analogjainak általános és széleskörűen variálható szintézisére. Ezúttal 2,5-bisz-trimetilszilil-pirrolidinből (**240**) előállított azometin-ilidet egy alkalmasan megválasztott dipolarofillel (**241**) reagáltatva jutottak egy olyan 7-aza-norbornénhez (**242**), amelyből egy karboxietil- és egy benzil-funkcióscsoport egyszerű eltávolításával megkapható ez az igen értékes alkaloid (78. ábra). Kámfor-szultám királis irányítócsoporttal az etilészter helyén az aszimmetrikus szintézis is lehetséges.²⁴⁷ Az epibatidinnél tízszer hatásosabb és még kevésbé toxikus epiboxidin is jó termeléssel előállítható ezen az úton.⁴⁸



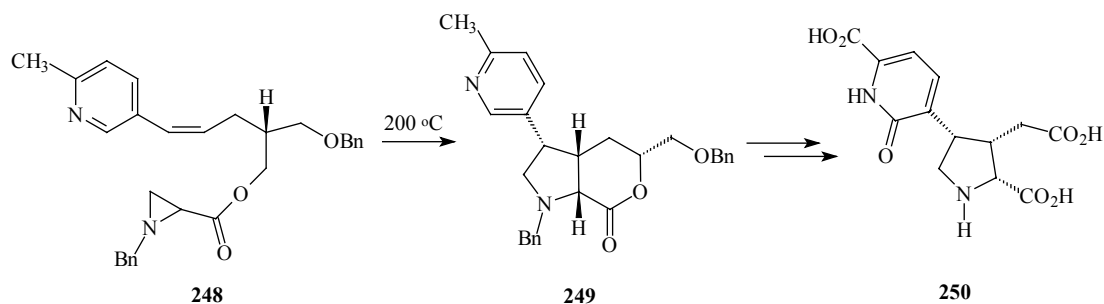
78. ábra Az epibatidin szintézise. Reagensok és körülmények: i. AgF; ii. LiOH; iii. Barton féle gyökös dekarboxilezés iv. $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Cl})\text{OC}(=\text{O})\text{H}$; v. MeOH, forralás;

Az S-(-)-cucurbitine (**247**) egy természetes aminosav, amely néhány tökfélé gyökerében fordul elő. Első aszimmetrikus szintézisét a viszonylag egyszerűen hozzáférhető királis dehidrolaktonszármazékból (**244**) kiindulva valósították meg. A deszililezéses úton nyert N-benzil-azometin-ilid cikloaddíciója 94 %-os termeléssel egyetlen diasztereomerként adta a várt **246** spiro-cikloadduktot. Ezt hidrogénezve, majd a szabad aminosavat felszabadítva kapták a természetből izolálttal azonos anyagot (79. ábra).⁴¹



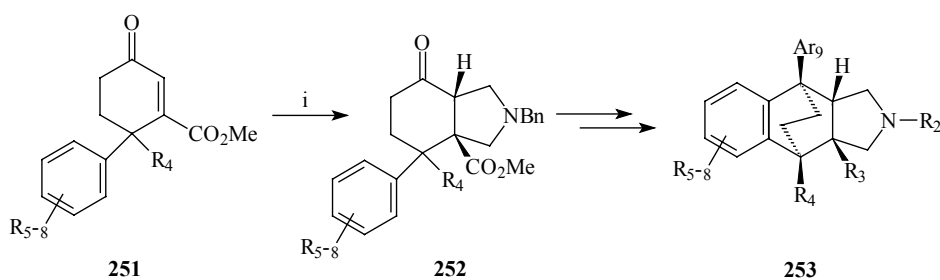
79. ábra Reagensok és körülmények: i. NBS, CCl_4 ; ii. $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$, THF; iii. NaH, THF; iv. $(\text{CH}_2\text{O})_n$; v. $\text{CH}_3\text{ON}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{SiMe}_3$, TFA, CH_2Cl_2 , r.t.; vi. Pd/C, H_2 , 60 psi, EtOH/HCl; vii. Dovex

A kainoid-aminosavak családjába tartozó akromeliksav „A” (**250**) első aszimmetrikus előállítását japán kutatók írták le intramolekuláris, aziridin gyűrű termikus felnyitására alapuló cikloaddíció segítségével (S)-O-benzil glicidolból kiindulva. Habár az aziridin gyűrű elektronszívó szubsztituenseinek hiánya miatt a cikloaddíció csak gyenge termelésű (lásd 2.1.1. fejezet), de összességében a szintézis így is hasznosnak bizonyult az aminosavszármazék királis előállítására (80. ábra).²⁴⁸



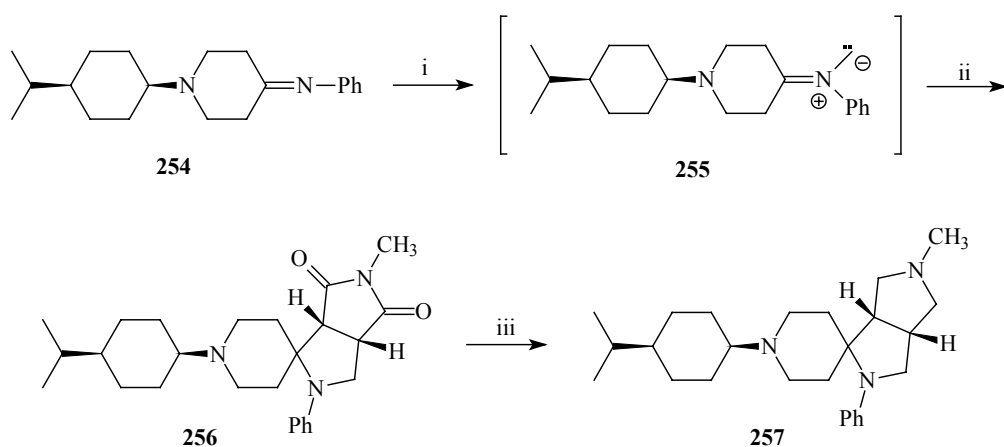
80. ábra Az akromelik-sav „A” szintézise

Az azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciói nem csak a természetes anyagok szintézisében nyertek alkalmazást, gyógyszerkémiai kutatásokban is kedvelt módszer bonyolult struktúrák kialakítására. Így például farnil-transzferáz inhibitorok szerkezet – aktivitás összefüggés vizsgálata céljából a *Rhône-Poulenc* kutatói egy sor benzo[*f*]perhidroizoidol (**253**) előállítását tervezték, melynek egyik kulcslépése egy *N*-benzil-azometin-ilid cikloaddíciója (81. ábra).²⁴⁹



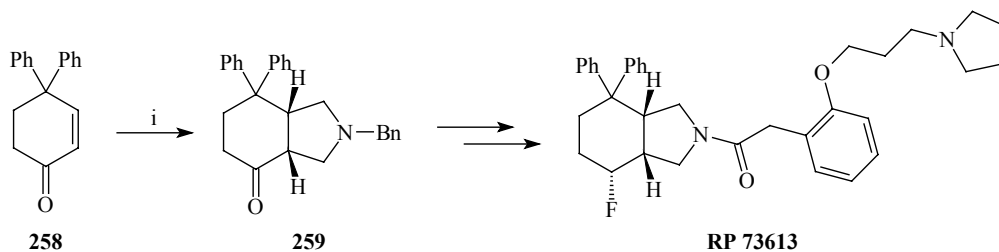
81. ábra Reagensek és körülmények: i. $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{N}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{O}-n\text{-Bu}$, TFA (kat.), CH_2Cl_2 , rt.;

A *Hoffmann–La Roche* kutatói spiro-centrumot tartalmazó pirrolidin származékok szintézisére alkalmazták a piperidonból néhány lépésben előállított azometin-ilid cikloaddícióját maleinimidekre. A cikloaddukt redukcióját követően nyert gyűrűs triamin és analogonjai NOP-receptorok szelektív antagonistáinak bizonyultak (82. ábra).²⁵⁰



82. ábra Reagensek és körülmények: i. $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{OTf}$, CsF, DME, rt.; ii. *N*-metil-maleinimid; iii. LiAlH_4 ;

Nem csak kutatási célú programokban, hanem több kilogramm léptékű szintézisekben is eredményes a pirrolidingyűrű felépítésének cikloaddíciós módszere. A *Rhône-Poulenc* kutatói az **RP 73613** jelű molekula méretnövelhető szintézisét dolgozták ki, melynek egyik kezdő lépése az enyhe körülmények között végrehajtott 1,3-dipoláris cikloaddíció.³⁹



83. ábra Reagensek és körülmények: *i.* $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{N}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{O}-n\text{-Bu}$, TFA (kat.), toluol, 35 °C;

Az azometin-ilideket elterjedten és előnyösen használják különböző nagymolekulák, mint például a fullerén,²⁵¹⁻⁸ ferrocénnal kapcsolt fullerén,²⁵⁹ módosított ciklodextrinek²⁶⁰ vagy porfirin származékok²⁶¹⁻⁴ pirrolidingyűrűvel való funkcionálisálására is.

3. Az azometin-ilidek új reakciói – Saját kutatási eredmények

Az azometin-ilidek kémiája lényeges vonásainak összefoglalását követően disszertációm következő részében saját eredményeinket mutatom be. Ezt a fejezetet két részre osztottam: az első részben az 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciókat alkalmazó kutatási eredményeinket ismertetem, majd ezt követi az elektrociklizációs reakciók területén folytatott „kalandozásunk” leírása.

3.1. Az azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióinak vizsgálata

Mint az a bevezető rész utolsó fejezetéből már kiderülhetett az olvasó számára, az azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciói igen népszerű eszközzé váltak a természetes anyagok szintézisével foglalkozó vegyészek kezében, elsősorban a több sztereocentrumot is tartalmazó pirrolidingyűrűt tartalmazó molekulák előállítására. Kutatásaink kezdeti szakaszában mi is ezt a kedvező lehetőséget használtuk ki. PhD értekezésemben és az ahhoz kapcsolódó közleményekben ismertettem, hogyan valósítottuk meg a Délkelet-Ázsiában őshonos *Cephalotaxus* fajok alkaloid-analagonjainak előállítását [1,2,4]. A fémsókkal katalizált cikloaddíciók alkalmazása során észrevettük, hogy az Ag(I) és Li(I) ionok felcserélésekor a sztereoszelektivitás megváltozik. Ezt az újszerű jelenséget részletesebben is tanulmányoztuk egy sor analóg cikloadduktot előállítva [3] Az aza-cephalotaxin váz felépítése során alkalmazott módszert a megfelelő indol-analagon előállítására is adaptáltuk [7].

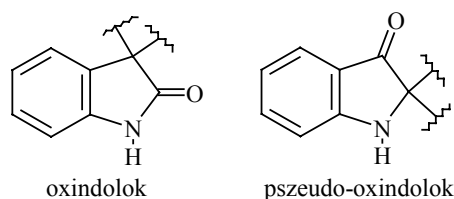
E kutatásaink folytatásaképpen új alkalmazásokat kerestünk további alkaloidok és/vagy származékaik előállítására, de kísérleteink során nyitva tartottuk szemünket, a gyakran előforduló mellékreakciókat is megvizsgáltuk és szintetikus alkalmazásukra javaslatot tettünk.

3.1.1. Alkalmazások természetes anyagok analagonjainak előállítására

3.1.1.1. Spiro-oxindol alkaloid-analagonok előállítása [12, 22]

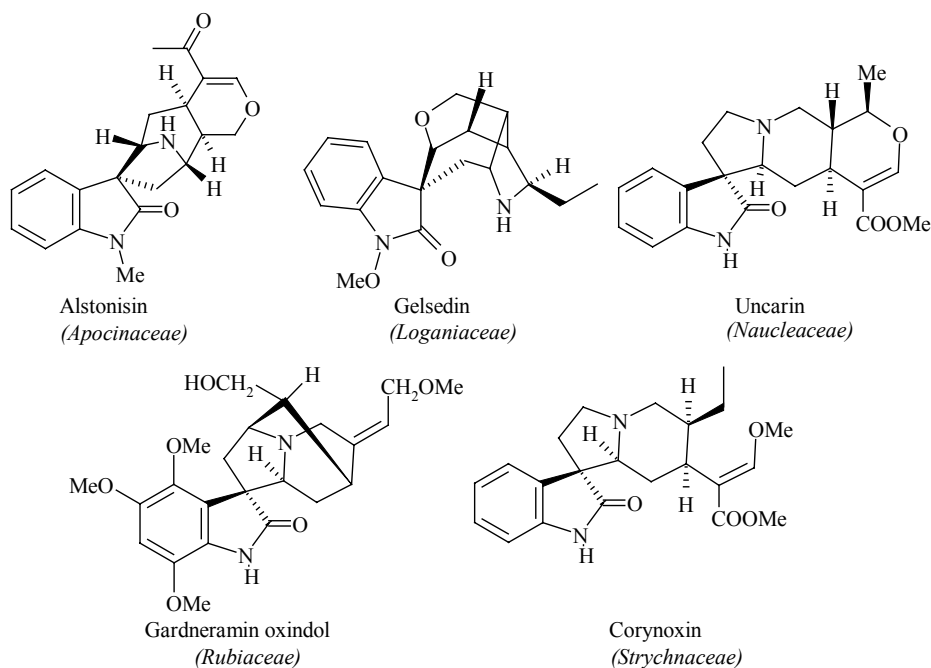
Az oxindol-alkaloidok

Az alkaloidok egyik legnagyobb csoportját az indol-alkaloidok teszik ki. Ezek jelentős hányada spiro-oxindol szerkezeti részletet tartalmaz, melyeket attól függően, hogy az indol váz 3-as vagy 2-es szénatomján található a spiro kapcsolódás, oxindol- illetve pszeudo-oxindol alkaloidoknak nevezünk (84. ábra).



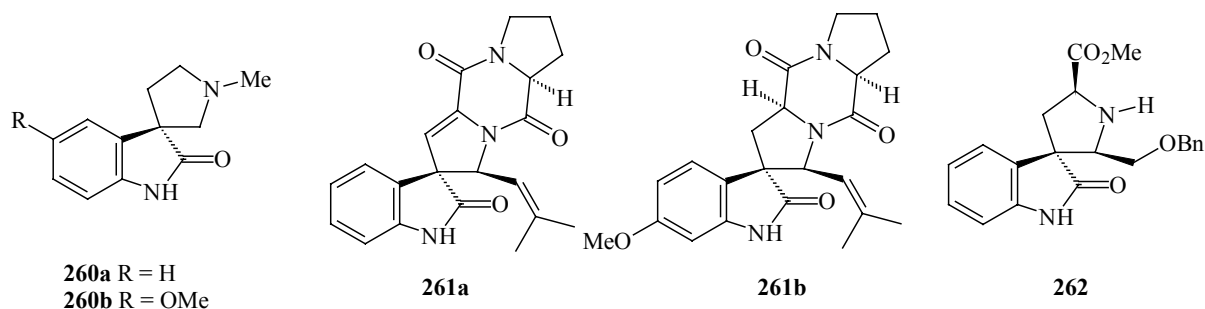
84. ábra

Ezek közül az oxindol alkaloidok az elterjedtebbek a természetben. Öt, délkelet-Ázsiában őshonos növény család számos fajából is izolálták, de előfordulnak oxindol-származékok *Penicillium* gombafajok metabolitjai között. Az oxindol-alkaloidokat tartalmazó növényfajok túlnyomó része az *Apocynaceae* családban fordul elő, s számuk évről évre emelkedik az újonnan felfedezett tagokkal. Az egyes családokra jellemző egy-egy fő alkaloidot a 85. ábrán tüntettem fel.²⁶⁵



85. ábra Spiro-oxindol alkaloidok

A szintetikus módszer, melyet vizsgáltunk azt az előnyt próbálta kihasználni, hogy az azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciójával az egyébként csak körülményesen előállítható kvaterner szénatomot tartalmazó centrum egy lépésben, sztereoszelektíven kialakítható. Figyelmünk ezen szűkebb csoporton belül kezdetben a (\pm) -coerulescine (**260a**),²⁶⁶ (\pm) -horsfillin (**260b**),²⁶⁷ ill. a spirotriprosztatin A (**261b**) és B (**261a**) nevű alkaloidok²⁶⁸ felé terelődött, melyek az irodalom tanúsága szerint fokozott érdeklődésre tartanak számot (86. ábra). E molekulák sejtciklus-specifikus, citosztatikus ágensek, a mitózis fázisát gátolják.²⁶⁹

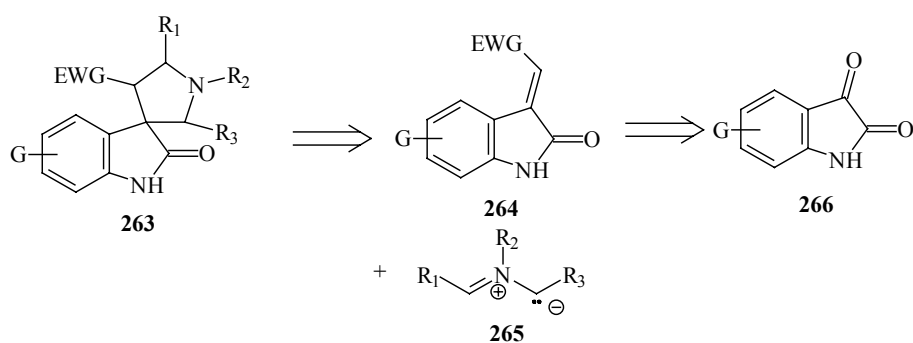


86. ábra Citosztatikus spiro-oxindolok

Miközben kutatásaink folytak, mintegy jellemezve a téma aktualitását, a legegyszerűbb ilyen alkaloid, a horsfillin (**260b**) előállítását több módszerrel, köztük dipoláris cikloaddícióval is megoldották.²⁷⁰ Ezért figyelmünk a spirotriprosztatin és analogonjainak szintézise irányába terelődött, annál is inkább, mert *Danishefsky* és mások munkáiból kiderült,²⁷¹ hogy az alkaloid szintézis intermedierei, mint pl. **262** még jóval hatásosabbak ráksejtek növekedésének gátlására, így indokoltnak látszott, hogy ehhez közelálló szerkezetű molekulák előállítását tűzzük ki célul.

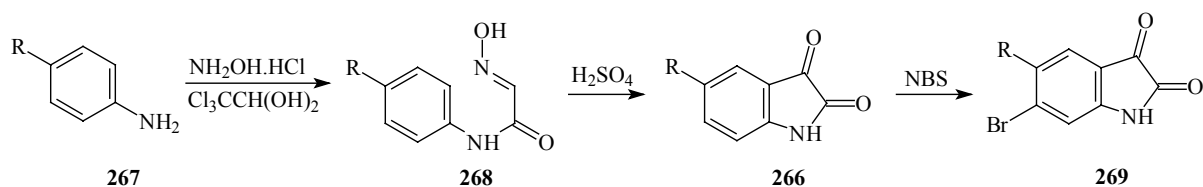
A szintézisterv és az alapanyagok előállítása

A fentiek értelmében a **263** spiro-oxindol szerkezetet a következő általános szintézistervvel kívántuk kialakítani (87. ábra):



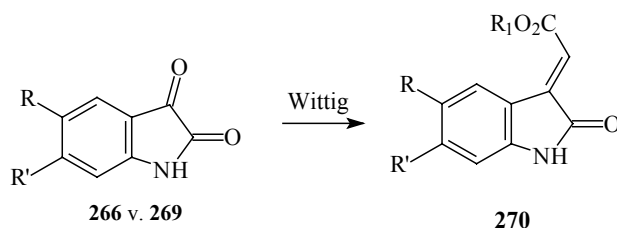
87. ábra Retroszintetikus terv spiro-oxindolok előállítására

A cikloaddíciós reakciókhoz szükséges elektronszívó csoporttal aktivált dipolarofileket (**264**) részben a kereskedelmből hozzáférhető izatinból részben pedig *Sandmayer* szintézisével előállított szubsztituált izatinokból (**266**) készítettük el (88. ábra). A kész izatinokból további bromozott származékokat (**269**) is készítettünk *N*-bróm-szukcinimiddel. Erre egyrészt azért volt szükség, mivel a természetes eredetű molekulák között is találhatók szubsztituált változatok, másrészt így a szubsztituenseknek a cikloaddíciók kimenetelére gyakorolt hatását is vizsgálni tudtuk.



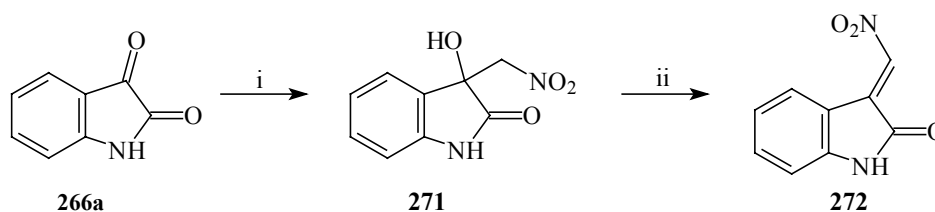
88. ábra A helyettesített izatinok szintézise

Kettős-kötést aktiváló csoportként észter-, vagy nitrocsoport alkalmazását terveztük. Észtercsoporttal kapcsolódó olefinkötés kialakítását a Wittig-reakció több variációjával is megvalósítottuk.



89. ábra Az izatilidén-acetátok szintézise

Az észter helyén nitrocsoportot tartalmazó vegyület (**272**) előállításakor izatinból (**266a**) indultunk ki. A kapott nitrometil származékból a hidroxil → klór csere után a halogénatomot bázissal hasítottuk ki (90. ábra). Ez igen nagy körültekintést igényel, mivel a keletkező nitroetilén származék ilyen körülmények között bomlásra, polimerizációra rendkívüli mértékben hajlamos.



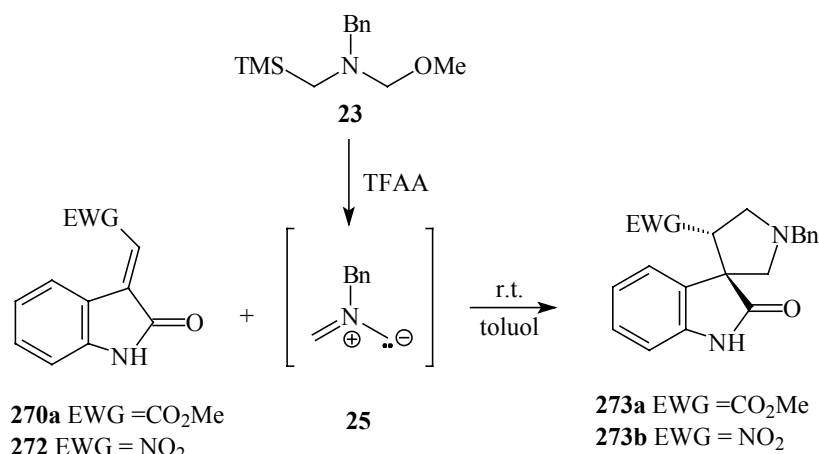
90. ábra Reagensek és körülmények: i. $i\text{-Pr}_2\text{NH}$, MeNO_2 , 0°C ; ii. SOCl_2 , forralás, majd Et_3N 0°C ;

Reakciók nemstabilizált azometin-ilidekkel

Amint e disszertáció 2.1. fejezetében már kifejtettem, a nemstabilizált ilidek képzésére elsősorban a deszililezéses, ill. a dekarboxilezéses módszerek az igazán előnyösek. Mivel az előbbi eljárást – annak ellenére hogy drágább, nehezebben hozzáférhető reagentiumok szükségesek hozzá – már igen széles körben tanulmányozták, ezért csupán a dipolarofilek reaktivitásának első próbájaként használtuk, s munkánk nagyobb részét a másik eljárásnak szenteltük.

Cikloaddíciók deszililezéses módszerrel

A **25** azometin-ilidet az általánosan használatos, megfelelő távozó csoportokat hordozó tercier aminből (**23**) trifluorecetsavanhidrid segítségével állítottuk elő, majd azt **270a** és **272** dipolarofilekkel reagáltattuk. A reakcióelegyben 24 óra elteltével kizárólag a várt **273a**, vagy **273b** cikloadduktok jelenléte volt kimutatható (91. ábra). A **272** nitrovegyület felhasználására az irodalomban ezelőtt volt ismert olyan példa, melyben a cikloaddíció dominál a polimerizációs mellékreakciókkal szemben. A cikloadduktok szerkezete, az NMR-vizsgálatok tanúsága szerint, a periciklusos reakciók mechanizmusának megfelelően, a dipolarofilban lévő kettőskötés geometriájának retenciójával levezethető sztereoizomernek felelt meg.



91. ábra

Cikloaddíciók dekarboxilezéses módszerrel

A dekarboxilezéses eljárást az azometin-ilidek előállítása során jóval ritkábban alkalmazzák, mint a deszililezéses módszert, holott így könnyebben és nagyobb variálhatósággal (tekintettel a felhasználható aldehid komponensek nagy számára, valamint az aminosav komponens lehetséges változataira) állíthatók elő azometin-ilidek, s ezen felül kevésbé költséges reagensek szükségesek. Igaz, a módszer a hőre érzékeny dipolarofilek esetén nem alkalmazható.

E reakciót egyszerűen az aminosav, a megfelelő aldehid, valamint a dipolarofil elegyének toluolban történő forralásával, folyamatos víztávoltítás mellett végeztük (92. ábra). Az aldehid-komponenseket a következőképp csoportosíthatjuk: a) konjugált kettőskötést tartalmazó, alifás láncú aldehidek; b) aromás aldehidek; c) heteroaromás aldehidek. Az aminosavak közül szarkozint, *N*-benzil-glicint, valamint gyűrűs aminosavakat használtunk.

A dipolarofil készségesen reagált valamennyi esetben és termékként a cikloadduktok lehetséges sztereoizomerjeinek különböző arányú keverékét adta. A konjugált, alifás láncú aldehidek közül csak a 2-metil-akroleinnel jártunk sikerrel, de a sztereoizomerek keverékéből csak **274**-t sikerült izolálni mérsékelt termeléssel. Akroleinnel, citrállal, fahéjaldehiddel komplex termékelegy képződött, ebben polimerizációs mellékreakciók is szerepet játszhattak. A β -fenil-fahéjaldehid mind szarkozinnal, mind *N*-benzil-glicinnel kedvezőbb eredményt adott. Mindkét izolált főtermék (**275** R₂ = Me, Bn) az akroleinnél tapasztalt sztereokémiát mutatta (1. táblázat), melyet a továbbiakban *endo*-nak tekintek, utalva az oxindol-egység aromás részének és a pirrolidingyűrű aldehidből származó szubsztituensének egymáshoz viszonyított helyzetére.

	R ^I	<i>endo-exo</i> arány	Termelés (<i>endo</i>)
274	Me	2 : 1	44 %
275a	Me	4 : 1	39 %
275b	Bn	4 : 1	59 %

1. táblázat

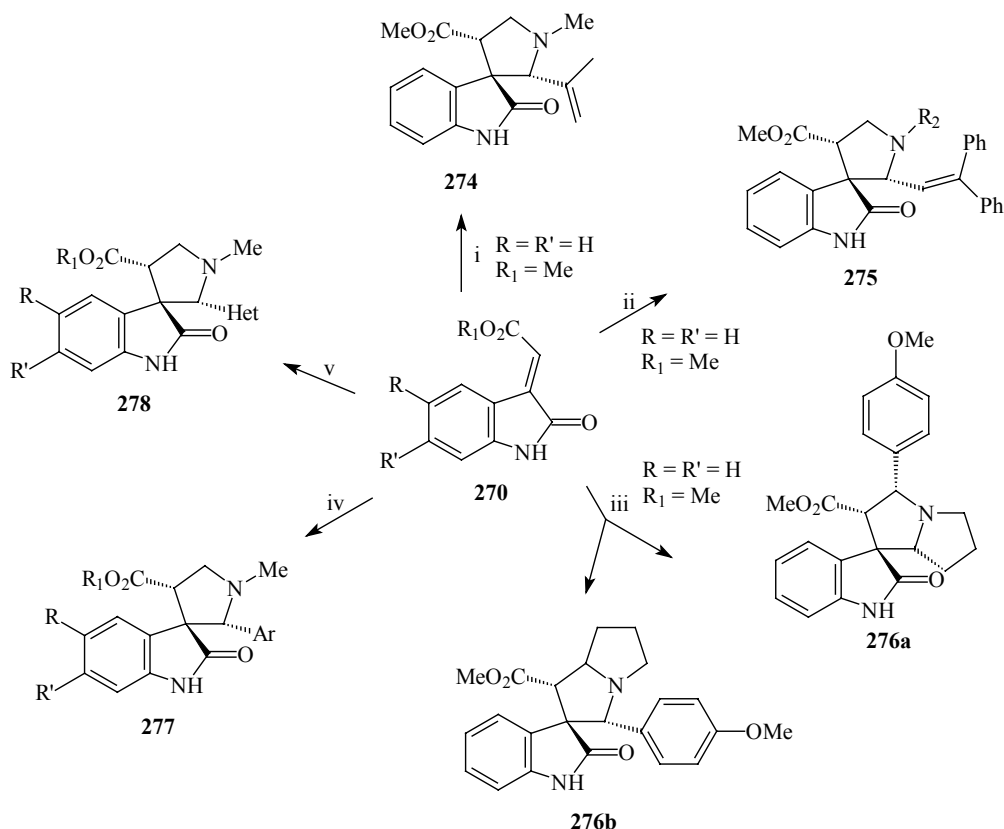
Pipekolinsavval regio- és sztereoizomerek elválaszthatatlan elegyét kaptuk. Prolinnal ugyan szintén izomerek képződtek, azonban itt gondos kromatográfiás elválasztással sikerült a két fő regioizomert (**276a** és **276b**) 37 ill. 33 % termeléssel izolálni. Az izomerek sztereokémiájának meghatározásában fontos NMR-adatokat az 2. és 3. táblázatokban foglaltam össze.

276a	δH	$^1H\{^1H\}$ NOE adatok	δC
Ind-4'	7,34, d	H-7a, Ind-5'H,	125,4
Ar-2 és 6	7,42, d	H-5 α , H-2, H-3, CO ₂ CH ₃	128,5
2	3,61 d	Ar-2',6'H, H-3,	62,9
3	5,16 d	H-5 β , H-2, Ar-2',6'H,	70,2
7a	4,66 t	Ind-4'H, H ₂ -7,	73,3

2. táblázat **276a** cikloaddukt fontosabb NMR-adatai

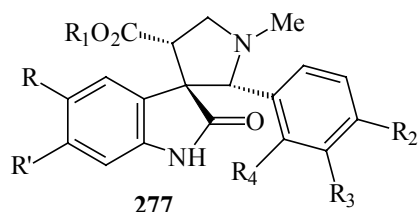
276b	δH	$^1H\{^1H\}$ NOE adatok	δC
Ind-4'	7,53 d	Ar-2' és 6'H, Ind-5'H, H-7	126,4
Ar-2 és 6	7,12 d	Ind-4'H, H-5 α , H-3	128,7
1	3,56 d	H-6 β , H-7	157,5
3 + 7a	4,44 m (dd + s)	Ar-2' és 6'H, Ind-4'H, H-1, H-5 α , H-7 α , H ₂ -6,	76,2 és 64,4

3. táblázat **276b** cikloaddukt fontosabb NMR-adatai



92. ábra Reagensek és körülmények: *i*. $CH_2C(CH_3)CHO$, szarkozin, toluol, forralás; *ii*. $Ph_2C=CHCHO$, szarkozin ill. *N*-benzil-glicin, toluol, forralás; *iii*. prolin, $MeO-C_6H_4-CHO$, toluol, forralás; *iv*. $Ar-CHO$, szarkozin, toluol, forralás; *v*. $Het-CHO$, szarkozin, toluol, forralás;

A kísérletek javát az aromás, ill. heteroaromás aldehidek és szarkozin kondenzációjával/dekarboxilezésével képezett azometin-ilidek cikloaddíciói tették ki, melyek eredményeit a 4. és 5. táblázatokban foglaltam össze.

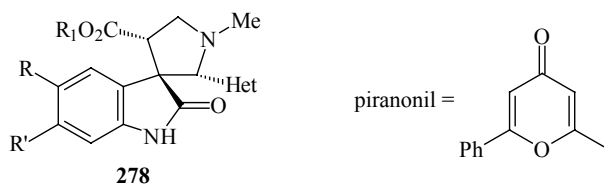


	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>R₁</i>	<i>R₂</i>	<i>R₃</i>	<i>R₄</i>	<i>endo-exo arány</i>	<i>Termelés (endo)</i>
277 a	H	H	Me	H	H	H	2 : 1	57 %
277 b	H	H	Me	Cl	H	Cl	4 : 1	75 %
277 c	H	H	Me	OBn	H	H	4 : 1	55 %
277 d	H	H	Me	MeO	H	H	3 : 1	52 %
277 e	H	H	Me	MeO	MeO	H	2 : 1	56 %
277 f	H	H	Me	NO ₂	H	H	1 : 0	80 %
277 g	H	H	Me		1-naftil		3 : 1	53 %
277 h	Br	H	Me	Cl	H	Cl	3 : 1	57 %
277 i	Br	H	Me	MeO	H	H	3 : 1	62 %
277 j	Br	H	Me	NO ₂	H	H	5 : 1	77 %
277 k	Br	H	Me	H	NO ₂	H	5 : 1	66 %
277 l	F	H	Et	H	NO ₂	H	1 : 0	63 %
277 m	F	H	Et	NO ₂	H	H	1 : 0	63 %
277 n	Me	H	Me	NO ₂	H	H	1 : 0	73 %
277 o	Me	H	Me	H	NO ₂	H	1 : 0	68 %
277 p	Me	H	Me	Cl	H	Cl	1 : 0	53 %
277 q	Me	H	Me	OBn	H	H	4 : 1	49 %
277 r	Me	H	Me	OMe	H	H	3 : 1	51 %
277 s	Me	H	Me		1-naftil		1 : 0	54 %
277 t	Me	H	Et	Me	H	H	2 : 1	40 %
277 u	Me	H	Et	COOMe	H	H	3 : 1	79 %
277 v	Me	Br	Et	NO ₂	H	H	1 : 0	71 %
277 w	Me	Br	Et	Cl	H	Cl	3 : 1	61 %

4. táblázat

A kísérletek eredményeit az alábbiak szerint értékelhetjük: a) aromás aldehidekkel a cikloaddíció minden esetben készségesebben és szelektívebben zajlik le, mint alifásokkal. b) Amennyiben a reakciókban sztereoizomerek képződtek, közülük a legtöbb esetben a nagyobbbrészt keletkező *endo* izomer kristályosítással izolálható volt. c) Nitrobenzaldehydekekkel (kivéve a 2-nitrobenzaldehydet) a cikloaddíció sztereoszelektivitása javul. Ez tulajdonképpen összefüggésbe hozható az ilideket stabilizáló elektronvonzó szubsztituenshatással, azonban pl. 4-karboximetil-helyettesítő esetén nem kapunk ilyen jó eredményt. d) Hasonlóan jó eredményt érhetünk el 2,4-diklór-fenil-, fenil-piranonil-, piridil- (főleg 3-piridil) származékokkal is. e) A dipolarofil aromás részen levő szubsztituenseknek nincs számottevő hatása a cikloaddíció kimenetelére. A szubsztituensek valószínűleg túl távol

vannak a cikloaddíció reakciócentrumától ahhoz, hogy elektronikus, szterikus vagy másodlagos molekulapálya kölcsönhatások tudjanak érvényesülni.



	R	R'	Het	R ₁	endo-exo arány	Termelés (endo)
278 a	H	H	2-piridil	Me	3 : 1	48 %
278 b	H	H	3-piridil	Me	3 : 1	51 %
278 c	H	H	2-furil	Me	2 : 1	39 %
278 d	H	H	2-tienil	Et	5 : 1	44 %
278 e	H	H	piranonil	Me	1 : 0	76 %
278 f	Me	H	2-tienil	Me	2 : 1	44 %
278 g	Me	H	3-piridil	Me	1 : 0	68 %
278 h	Me	H	2-furil	Et	1 : 1	57 %
278 i	Me	H	piranonil	Et	5 : 1	61 %
278 j	Me	H	2-piridil	Et	1 : 0	63 %
278 k	F	H	2-tienil	Et	3 : 1	46 %
278 l	F	H	2-piridil	Et	1 : 0	63 %
278 m	F	H	piranonil	Et	3 : 1	49 %
278 n	Br	H	3-piridil	Me	4 : 1	54 %
278 o	Br	H	piranonil	Me	5 : 1	42 %
278 p	Me	Br	3-piridil	Et	5 : 1	47 %

5. táblázat

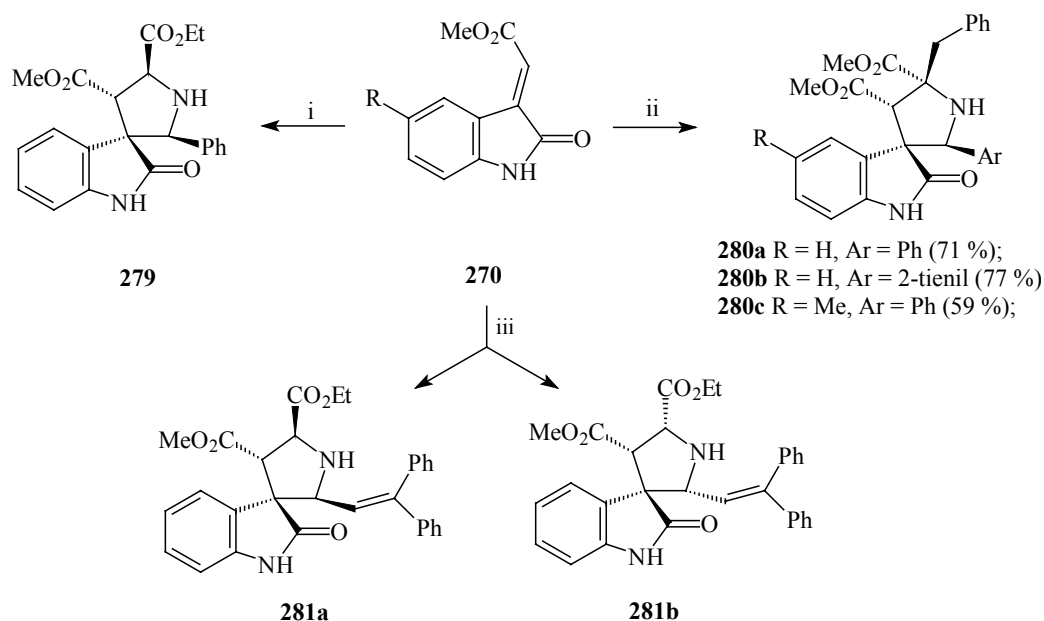
Cikloaddíciók N-metallálásos módszerrel

Az izatilidén-acetát dipolarofil viselkedését a 2.1.5. fejezetben részletesen bemutatott N-metallálásos módszerrel is vizsgáltuk néhány esetben. A reakciók eredményeit a 93. ábrában foglaltam össze.

Az első esetben LiBr katalizátor alkalmazásakor 68 % termeléssel jutottunk a **279** cikloaddukt egyedüli sztereoizomerjéhez, de az ezüstacetát is hasonló eredményre vezetett. A **279** cikloaddukt sztereokémiájának meghatározásában fontos NMR adatokat a 6. táblázatban gyűjtöttem össze. Amikor a β -fenil-fahéjaldehidből előállítható konjugált iminből képeztünk azometin-ilidet, a reakció a cikloadduktok *endo*-(**281a**) és *exo*-izomerjeinek (**281b**) keverékét adta 3 : 2 arányban, 30 és 21 % termeléssel.

279	δH	$^1H\{^1H\}$ NOE adatok	δC	HMBC korreláció
2	4,58 s	H-4, Ph-2',6'	73,1	H-5, Ph-2',6'
4	4,72 d	H-5	63,5	H-5
5	3,67 d	H-4, Ph-2',6'	56,9	H-4
Ind-4	7,27 d	H-2	123,8	Ind-6
Ph-2'',6''	6,89 d	H-4, Ph-3',5'	126,1	H-2, Ph-3',5', Ph-4'

6. táblázat A **279** cikloaddukt fontosabb nmr-adatai



93. ábra Reagensz és körülmények: i. $\text{Ph-CH=N-CH}_2\text{-COOEt}$; LiBr, MeCN, Et_3N , 25 °C; ii. $\text{Ph-CH}_2\text{-CH(COOMe)N=CH-Ar}$; AgOAc, toluol, Et_3N , 25 °C; iii. $\text{Ph}_2\text{C=CH-CH=N-CH}_2\text{-COOEt}$; AgOAc, toluol, Et_3N , 25 °C;

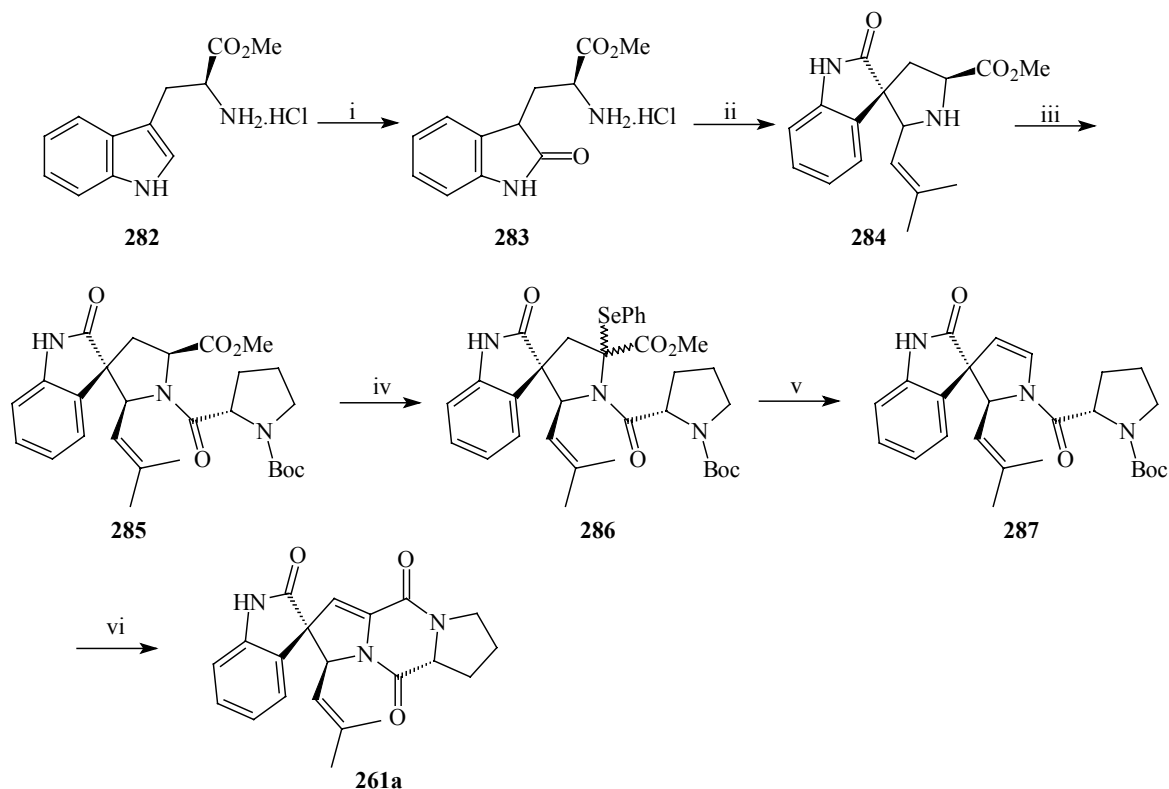
A **281a** és **281b** cikloadduktoknak azért volt kiemelt jelentőségük, mivel modellezik a hasonló (azonban sokkal drágább), 3,3-dimetil-akroleinből származtatható cikloadduktot, amellyel terveink szerint jelentősen lerövidíthető lett volna a spirotriprosztatin szintézise. A további ezen irányú kísérletekre azért nem került sor, mert időközben mások az általunk is alkalmazni kívánt stratégiával sikeresen elérték ezt a célt. *Danishefsky* triptofánból 3,3-dimetil-akroleinnel alakította ki az általunk is megcélzott **284** spiro-vegyületet, majd ezt *N*-Boc-prolinnal acilezték, kettős kötést alakítottak ki, végül újabb intramolekuláris acilezési lépésben alakították ki a negyedik gyűrűt (94. ábra).²⁷¹ Később *Williams és munkatársai* a 31. ábrán bemutatott királis oxazinba foglalt azometin-ilidekhez (**79**) hasonló dipólok felhasználásával is előállították a spirotriprosztatin B-t (**261a**).²⁷²⁻³

Cikloaddíciók egyéb észter-stabilizált azometin-ilidekkel

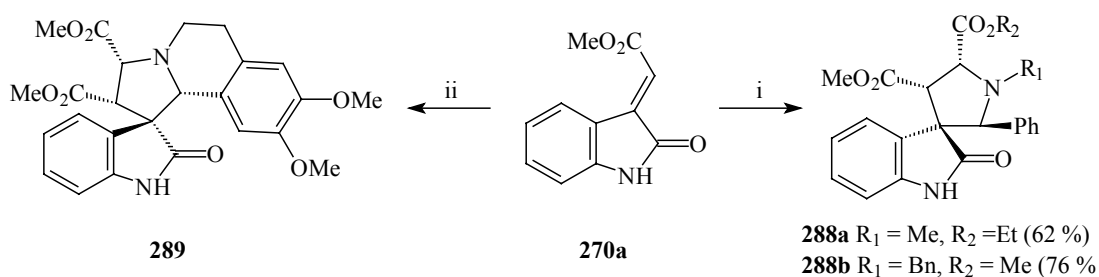
Az előzőeken kívül *N*-szubsztituált aminosavészterekből termikus úton (lásd 2.1.7. fejezet), illetve izokinolíniumsókból bázis segítségével képezett azometin-ilideket (deprotonálásos módszer, 2.1.8. fejezet) is alkalmaztunk dipólként.

A **270** izatilidén-acetát dipolarofil *N*-metil-, ill. *N*-benzil-glicinészterrel és benzaldehiddel reagálva jó termeléssel, szelektíven adta a várt *anti* konfigurációjú dipólból levezethető cikloadduktokat (**288a** és **288b**). Kvantitatív termeléssel jutottunk a **92** izokinolínium-bromidból trietilaminnal felszabadított azometin-iliddel végrehajtott reakcióban a **289** cikloaddukthoz is, amely *syn-endo* szerkezetű (95. ábra). A **288b** és **289**

cikloadduktok sztereokémiájának meghatározásában fontos NMR adatokat a 7. és a 8. táblázatokban gyűjtöttem össze.



94. ábra Reagensek és körülmények: i. DMSO, HCl, AcOH, PhOH, r.t. ; ii. $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCHO}$, Et_3N , piridin, 0°C ; iii. N-Boc-prolin, BOP-Cl, CH_2Cl_2 ; Et_3N , 0°C ; iv. (a) LiHMDS, THF, 0°C ; (b) PhSeCl, THF, 0°C ; v. DMSO, THF, 0°C ; vi. (a) TFA, CH_2Cl_2 , r.t., (b) Et_3N , CH_2Cl_2 , r.t.,



95. ábra Reagensek és körülmények: i. $\text{R}_1\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{R}_2$, PhCHO, toluol, forralás; ii. **92**, Et_3N , MeOH, rt.;

288b	δH	$^1H\{^1H\}$ NOE kapcsolatok	δC	HMBC korreláció
2	5,09 s	H-4, Ph-2'',6'', BzCH ₂ (x) BzCH ₂ (y)	76,8	H-5, BzCH ₂ (y)
4	4,20 d	H-5	53,1	H-5
5	4,27 d	H-4, BzPh-2''',6'''	62,9	H-4, BzCH ₂ (y), BzCH ₂ (x)
BzCH ₂ (x)	3,29 d	BzCH ₂ (y), BzPh-2''',6''', H-2	51,4	H-2, BzPh-2''',6'''
BzCH ₂ (y)	3,84 d	BzCH ₂ (y), BzPh-2''',6''', H-2		
Ind-4	7,85 d	H-5, H-2'	125,6	H-6

7. táblázat A 288b cikloaddukt fontosabb nmr-adatai

289	δH	$1H\{1H\}$ NOE kapcsolatok	δC	HMBC korreláció
Ind-4	7,57 d	Ind-5, H-3a	124,3	H-6
1	4,55 d	H-2, H _{ax} -9, H _{ek} -9	68,2	H-2
2	3,97 d	H-1, H _{ax} -9	54,3	H-1
3a	5,25 s	H-4	70,3	H-4, H-1
4	5,59 s	H-3a	107,1	H-3a
ax-8	2,71 m	H _{ek} -8, H _{ek} -9, H-7	27,8	H-7
ek-8	2,84 m	H _{ax} -8, H _{ek} -9, H-7		
ax-9	3,51 m	H _{ek} -9, H _{ek} -8, H-1	46,9	H-1, H-3a
ek-9	3,05 m	H _{ax} -9, H _{ek} -8, H _{ax} -8, H-1		

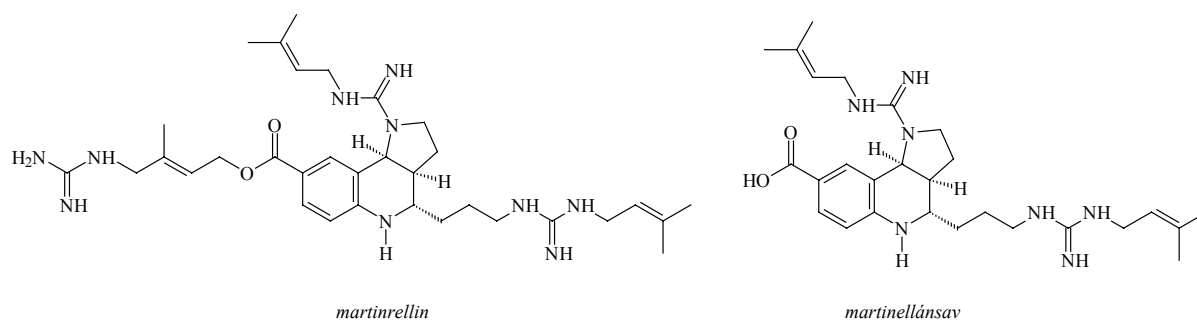
8. táblázat A 289 cikloaddukt fontosabb nmr-adatai

Munkám e részében tehát különböző oxindol dipolarofilek reaktivitását tanulmányoztam azometin-ilidek különféle változataival szemben. Az eredményekből lesűrhető, hogy a cikloaddíciók kitűnő regio- és többnyire jó sztereoselektivitást mutatnak. A bemutatott módszerek ezért hatékony szintetikus megoldások a spiro-[indolo-pirrol] gyűrűrendszer előállítására, mely számos természetes előfordulású vegyület szerkezeti egysége.

Sajnos 272 nitroetilén dipolarofilt a deszililezéses eljárásán kívül egyéb módszerrel nem sikerült értékelhető 1,3-dipoláris cikloaddícióba vinni, mivel mind bázis, mind magasabb hőmérséklet alkalmazása esetén kedvezőtlen bomlási és polimerizációs mellékreakciók kerültek előtérbe. Később, ha csak részben is, de sikerült megoldást találni erre a problémára; a 3.1.2.1. fejezetben alkalmas eljárást fogok ismertetni a nitroolefinek ezen hátrányos tulajdonságának megkerülésére.

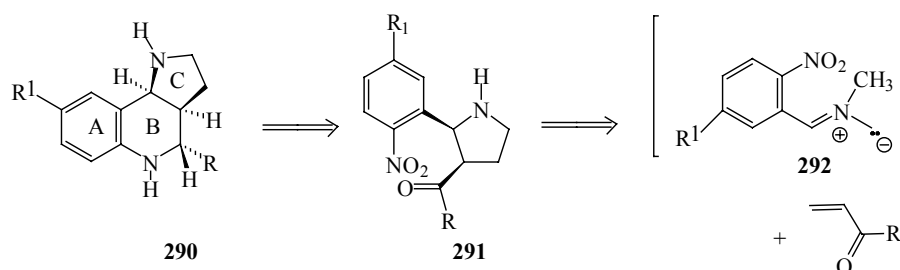
3.1.1.2. A martinellin-alkaloidok gyűrűrendszerének szintézise [S20, S28]

Egy Dél-Amerikában őshonos növény a *Martinella iquitosensis* gyökerét az ott élő indián törzsek több országban is alkalmazzák a népi gyógyászatban. A növény alkaloidjait, a martinellint és a martinellán-savat 1995-ben sikerült először tisztán izolálni a Merck kutatóinak.²⁷⁴ Későbbi tanulmányok kimutatták e vegyületek bradikinin B₁ és B₂ receptor-antagonista hatását, valamint a hisztaminerg, α_1 -adrenerg és izomreceptorokon kifejtett aktivitását is. A felfedezés jelentőségét növelte, hogy a martinellin, és a martinellánsav az egyetlen eddig ismert nem-peptid bradikinin-antagonista.

96. ábra A *Martinella iquitosensis* alkaloidjai

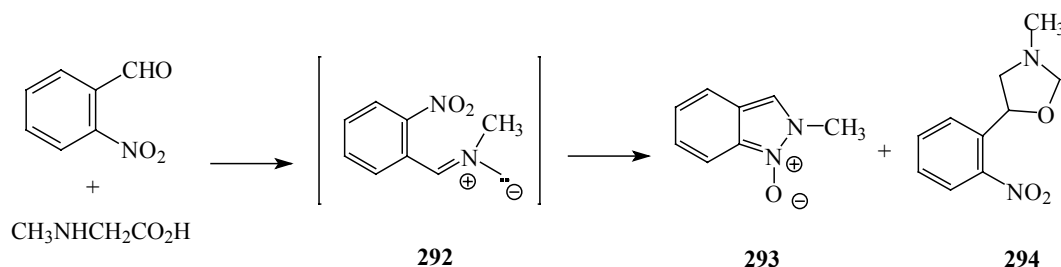
Számos kutatócsoport kezdte meg a munkát szerte a világon az alkaloid gyűrűrendszerének és magának a biológiailag aktív molekulának a szintézise érdekében, váltakozó sikerrel. E kutatásoknak további lendületet adott, hogy több szintetikus analógon biológiai aktivitása már korábban is ismert volt²⁷⁵⁻⁶ és az alkaloidok felfedezését követően is jelentek meg közlemények ilyen gyűrűrendszerű heterociklusok kedvező hatásairól.²⁷⁷⁻⁸ A martinellin-alkaloidok totálszintéziseit, mely három egymástól függetlenül dolgozó kutatócsoport érdeme és a pirrolo[3,2-*c*]kinolinok további előállításait egy közelmúltban megjelent összefoglaló közleményben ismertettem [37], ezért most az irodalmi előzmények ismertetésétől eltekintek.

Felismertük, hogy 1,3-dipoláris cikloaddícióval ezen alkaloidok gyűrűrendszere könnyen, mindössze két lépésben felépíthető: olyan azometin-ilidet kell előállítani, amelyhez egy, a 2-es pozícióban nitrocsoportot hordozó aril-szubsztituens kapcsolódik. Az ilyen ilidek (**292**) megfelelő dipolarofillel reagáltatva egy lépésben olyan cikloadduktokat (**291**) adhatnak, melyekből a martinelline-alkaloidok B-gyűrűje már egyszerűen kialakítható.



97. ábra Retroszintetikus terv a martinellin-alkaloidok előállítására

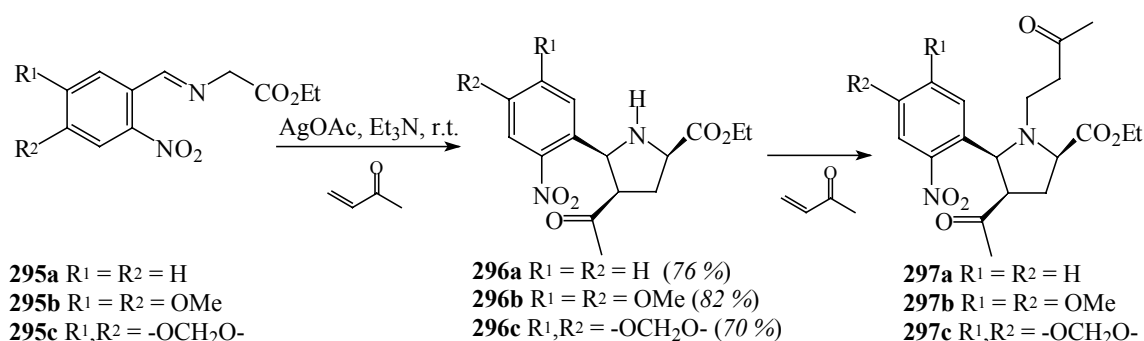
Elsőként az 2-nitrobenzaldehyd és szarkozin kondenzációjában előállítható, nem-stabilizált azometin-ilid (**292**) előállításával és csapdázásával kísérleteztünk. Arra számítottunk, hogy ez a dipól a felkínált dipolarofillel könnyen reagál, hiszen a fullerénnel végrehajtott 1,3-dipoláris cikloaddícióját kínai szerzők már korábban is leírták.²⁷⁹ A reakciót hasonló körülmények között végrehajtva, nagy feleslegű dipolarofil (metil-vinilketon) jelenlétben sem sikerült azonban a várt pirrolidin származékot (**291**) előállítanunk; a kívánt anyag a nyersanyag NMR-spektrumából még nyomokban sem volt kimutatható. Oszlopkromatográfiás tisztítást követően két, egymástól karakterisztikusan különböző terméket, **293**-t és **294**-t sikerült izolálnunk 40 és 43 %-os hozammal (98. ábra).



98. ábra *o*-Nitro-benzaldehyd és szarkozin reakciója

A reakciót más dipolarofil jelenlétében (pl. *N*-fenil-maleinimid), vagy anélkül végrehajtva is ugyanerre az eredményre jutottunk. E váratlan átalakulás magyarázatával a 3.2.4. fejezetben fogok részletesen foglalkozni.

Ezt követően észterstabilizált azometin-ilidekkel kísérleteztünk. A korábban már jól bevált módszer szerint (lásd 2.1.5 fejezet és [3]) a glicinészter és a megfelelő 2-nitrobenzaldehyd kondenzációjában előállított Schiff-bázisokat (**295a-c**) reagáltattuk metilvinil-ketonnal ezüst-acetát katalizátor jelenlétében. A reakcióban kizárólag a várt **296a-c** *syn-endo* cikloadduktok keletkeztek, jó termeléssel (9. táblázat). Az „*all-cis*” izomerek sztereokémiáját egydimenziós ¹H-n.O.e. kísérletekkel igazoltuk. A dipolarofil nagy feleslege esetén a képződött cikloaddukt szekunder nitrogénje Michael-addícióban *N*-alkilezett származékokat (**297a-c**) eredményezett (99. ábra).



99. ábra

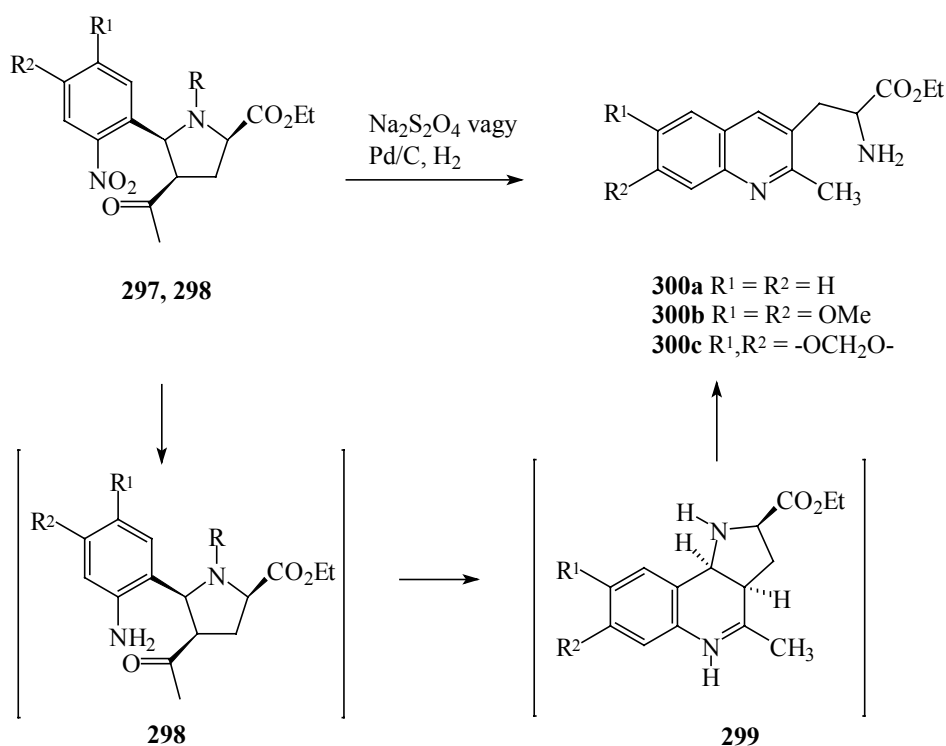
	Kiindulási anyag	R ₁	R ₂	dipolarofil	termék	termelés %
1	295a	H	H	Metil-vinilketon (1 eq.)	296a	76
2	295b	CH ₃ O	CH ₃ O	Metil-vinilketon (1 eq.)	296b	82
3	295c	OCH ₂ O		Metil-vinilketon (1 eq.)	296c	70
4	295a	H	H	Metil-vinilketon (2 eq.)	297a	49
5	295b	CH ₃ O	CH ₃ O	Metil-vinilketon (2 eq.)	297b	48
6	295c	OCH ₂ O		Metil-vinilketon (2 eq.)	297c	55
7	295a	H	H	Etilakrilát (1 eq.)	301a	72
8	295b	CH ₃ O	CH ₃ O	Etilakrilát (1 eq.)	301b	80
9	295c	OCH ₂ O		Etilakrilát (1 eq.)	301c	71
10	295d	Br	H	Etilakrilát (1 eq.)	301d	77

9. táblázat

Meglepetésünkre a **296a-c** cikloadduktok nitrocsoportjának különböző reakciókörülmények között végrehajtott redukciójával egy esetben sem sikerült a várt anilinszármazékot, sem az esetlegesen spontán ciklizációval keletkező **290** pirrolo[3,2-*c*]kinolint megkapnunk. A reakcióelegyből azokban az esetekben, amikor nátrium-ditionitot, vagy hidrogént (Pd/C katalizátor jelenlétében) alkalmaztunk redukálószerként, α-aminosavszármazékokat (**300a-c**) sikerült jó termeléssel izolálni (10. táblázat), melynek keletkezése az alábbiak szerint értelmezhető (100. ábra). A redukció során képződő anilinszármazék (**298**) valóban spontán reagál a pirrolidingyűrűhöz kapcsolódó karbonilcsoporttal és így ha időlegesen is, a célul kitűzött pirrolo[3,2-*c*]kinolin (**299**) képződik. Ez azonban a szén-nitrogén kettőskötés redukciója helyett a kinolingyűrű aromás rendszerének helyreállása

érdekében az aromás gyűrűhöz képest benzil helyzetű szén-nitrogén kötés hasadásával, a pirrolidingyűrű megszűnésével alakul át az izolált aminosav származékokká.²⁸⁰ Fontos megjegyezni, hogy a reakció a cikloaddíciós lépésben szennyezésként szinte mindig keletkező nitrogénnel helyettesített pirrolidin származékból kiindulva is ugyanezt az eredményt kaptuk, így a cikloadduktot ettől a mellékterméktől nem kell a továbbalakítás előtt megtisztítani.

Amint arra később fény derült ilyen jellegű pirrolidin-gyűrűfelnyílást már tapasztaltak mások is²⁸¹ és hasonló reakció lett az alapja 2,4-diszubsztituált-pirolglutamátok aszimmetrikus szintézisének.²⁸²



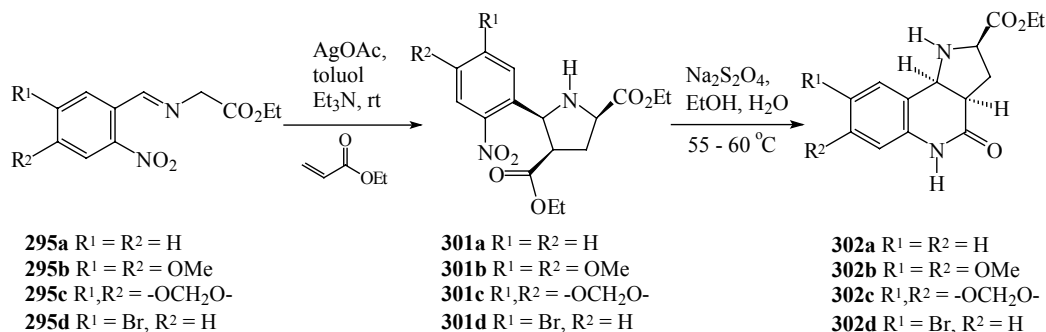
100. ábra Cikloadduktok átalakulása α -aminosav származékokká

	Kiindulási anyag	R_1	R_2	Termék ^a	Termelés %
1	297a	H	H	300a	79
2	297b	CH ₃ O	CH ₃ O	300b	85
3	297c	OCH ₂ O		300c	81
4	301a	H	H	302a	98
5	301b	CH ₃ O	CH ₃ O	302b	96
6	301c	OCH ₂ O		302c	92
7	301d	Br	H	302d	86

10. táblázat A **297** és **301** cikloadduktok redukciója

Azért, hogy ezt az érdekes, de nem kívánt reakciót elkerüljük a szintézisstratégia kismértékű megváltoztatása vált szükségessé. Úgy gondoltuk, ha a végső gyűrűzárási reakciót egy intramolekuláris acilezéssel oldjuk meg, a képződő laktám nem tud a fentiekben leírt módon aromatiszálódni. Ennek megfelelően az előzőekben már előállított Schiff-bázisokat (**295a-d**) ezúttal akrilsav etilészterrel reagáltattuk a cikloaddíciós reakció szokásos körülményei között. A várákozásnak megfelelően ismét *syn-endo* cikloadduktok (**301a-d**)

képződtek (9. táblázat). Ezek redukciója már a várt cisz-anellált pirrolo[3,2-*c*]kinolinokat adta jó termeléssel, egy lépésben (101. ábra, 10. táblázat). Ezen az úton négy új pirrolo[3,2-*c*]kinolint sikerült előállítani, melyek közül az egyikben (**302d**) minden szükséges funkciós csoport megtalálható a martinellánsav szintéziséhez.



101. ábra Cikloadduktok átalakulása pirrolo[3,2-*c*]kinolin származékokká

3.1.1.3. A pirrolo[3,4-*c*]kinolin gyűrűrendszer felépítése [34, 35]

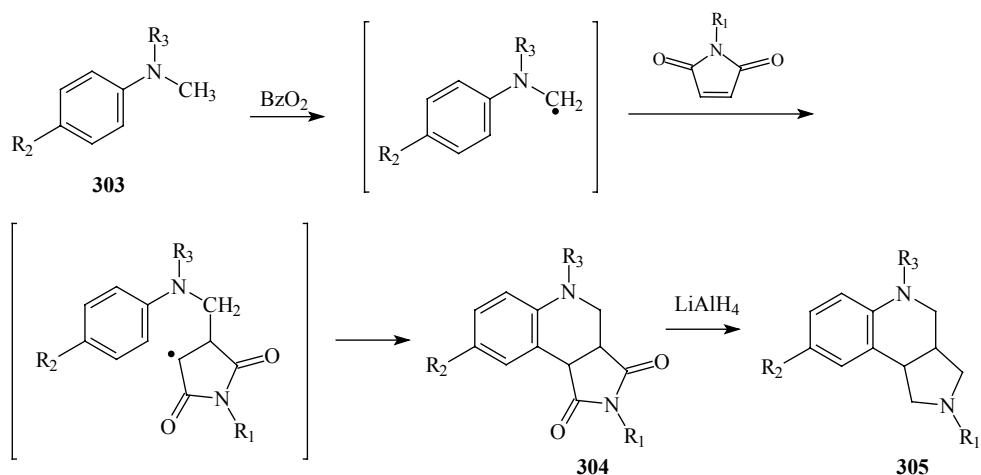
A martinellin-alkaloidok gyűrűrendszerének sikeres felépítését követően célul tűztük ki az analóg pirrolo[3,4-*c*]kinolin váz kialakítását, mely sokkal kevésbé vizsgált terület, azonban azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióin keresztül viszonylag egyszerűen felépíthetőnek látszott.

Az irodalmi szintézisek rövid ismertetése

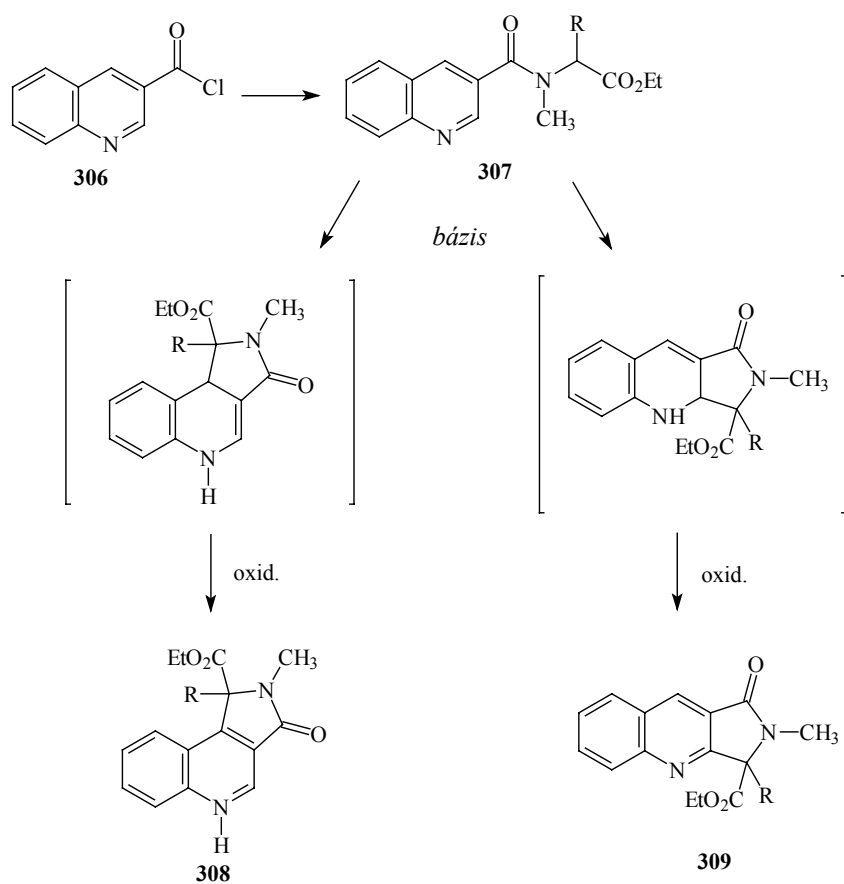
A pirrolo[3,4-*c*]kinolin gyűrűrendszer első leírása Horner²⁸³ nevéhez fűződik, aki oxindol-származékok reakcióinak tanulmányozása közben figyelte meg egy azlakton cink-ecetsavas redukciójakor történő többlépéses átalakulását triciklusos karbonsavszármazékká.

A 60-s évek végén a newcastle-i egyetem kutatói egy új reakciót tanulmányoztak, amelyben *N,N*-diszubsztituált-anilinek (**303**) benzoi-peroxid segítségével kiváltott gyökös átalakulása során *N*-szubsztituált-maleinimidek jelenlétében, egy lépésben **304** dioxi-vegyületek, majd ezek redukciójával **305** tetrahydrokinolin-származékok keletkeztek (102. ábra). A hozam egyetlen esetben sem haladta meg a 30 %-ot.²⁸⁴⁻⁵ Különböző fémsó katalizátorokat kipróbálva, japán kutatók ennek a reakciónak a termelését – oxigén oxidálószer alkalmazva - $MnCl_2$ és $Mn(NO_3)_2$ jelenlétében 45 %-ra emelték.²⁸⁶

Az egyetlen preparatív értékesíthetőnek látszó reakciót Gündel és Bohnert ismertették mind a mai napig.²⁸⁷ Ők kinolin-karbonsavkloridot (**306**) aminosavval reagáltatták, és az így nyert **307** savamid bázis hatására az aminosav α -pozíciójának deprotonálódását követően ciklizálódik a kinolin gyűrűvel, majd spontán oxidációval adja a pirrolo[3,4-*c*]kinolin (**308**) gyűrűrendszert. A szintézis elején alkalmazott aminosav-helyettesítőtől függően a gyűrűzárás során különböző mennyiségben a lineárisan anellált származék (**309**) is keletkezik.



102. ábra Pirrolo[3,4-*c*]kinolin gyűrűrendszer gyökös úton történő kialakítása

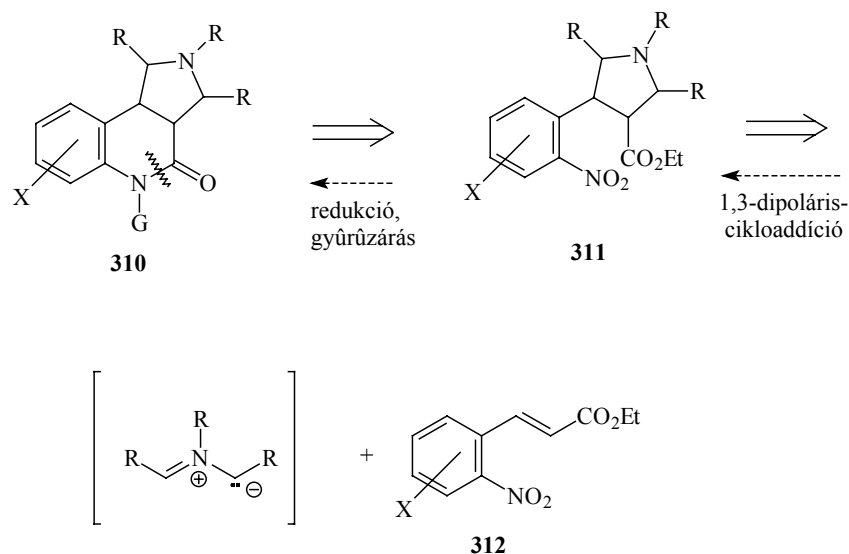


103. ábra Gündel és Bohnert szintézise

A fenti szintéziseken kívül még néhány esetben, mint melléktermékekről számolnak be pirrolo[3,4-*c*]kinolin származékainak megjelenéséről. Így *Jones és munkatársai* a horsfillin (**260b**) előállításánál, a gyökös ciklizációban néhány százalékban keletkező pirrolo[3,4-*c*]kinolint is leírják,²⁸⁸ míg *Speckamp és munkatársai* szintén indol-alkaloidok szintézise során kapják e heterociklust, nem várt termékként.²⁸⁹

Pirrolo[3,4-c]kinolin gyűrűrendszer felépítése azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddícióját mint kulcslépést felhasználva

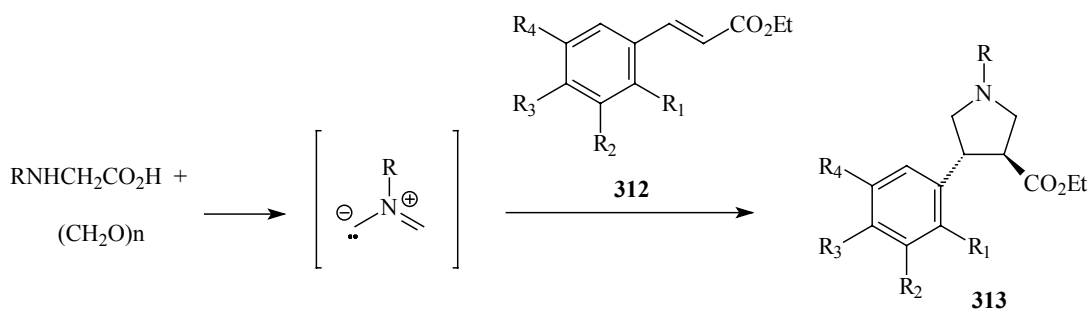
A pirrolo[3,4-c]kinolin gyűrűrendszer (**310**) kialakítását azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciójával az alábbi retroszintetikus ábra alapján terveztük megvalósítani (104. ábra). A kinolin gyűrű kialakítása – a martinellin-váz felépítésénél alkalmazott módszernek megfelelően – egy intramolekuláris acilezési reakcióban történik, melyhez a szükséges pirrolidin prekursorokat (**311**) azometin-ilidek 2-nitro-fahéjsavészterekre (**312**) történő 1,3-dipoláris cikloaddíciójában nyerhetjük.



104. ábra Retroszintetikus terv a pirrolo[3,4-c]kinolin gyűrűrendszer előállítására

A pirrolidin-karbonsavak legegyszerűbb származékát (**313a**) az *N*-szubsztituált azometin-ilidek cikloaddíciós reakcióinak vizsgálata során már *Joucla és Mortier* leírta, azonban a módszert további fahéjsavszármazékokra nem terjesztették ki.²⁹⁰ Találhatók az irodalomban még utalások a deszililezéses úton előállított azometin-ilidek cikloaddíciós reakcióiról fahéjsavészterekre, de ezek a reagensek magasabb árak miatt kutatásaink során nem kerültek a kipróbálandó lehetőségek közé.²⁹¹⁻²⁹³

Az 1,3-dipoláris cikloaddíciós lépést így szarkozin, *N*-benzil-glicin vagy glicin és paraformaldehid kondenzációjával képződő azometin-ilidek fahéjsavészterek (**312**) kettős kötésére történő addíciójával valósítottuk meg. (104. ábra).



104. ábra Pirrolidin-karbonsavészterek előállítása

A reakciókörülményeket és a termeléseket összefoglaló 11. táblázat adataiból látszik, hogy a csak egy nitro-helyettesítőt tartalmazó származékokat hasonló hozammal kapjuk, függetlenül a nitrocsoport helyzetétől. A másik véglet, a dimetoxi-származék hasonló körülmények között gyakorlatilag nem is képződik, előállítására erélyesebb körülményeket kell alkalmazni. A további példák jól illeszkednek ebbe a sorba: a halogénatomok jelenléte némileg rontja a dipolarofil reakciókészségét, míg a két elektronküldő szubsztituens mellé elhelyezett nitro-csoport valamelyest javítja a termelést.

Ezek a kísérletek jól mutatják, hogy ezen egyszerű azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciója a normál elektron igényű Diels-Alder reakcióhoz hasonlítható. A dipolarofil kettős kötését elektronban elszegényítő csoporttal jó termeléssel állíthatók elő a pirrolidin származékok, míg a reakció kellő számú elektron küldő csoporttal akár meg is gátolható. Korábban hasonló viselkedést figyelhettünk meg β -nitrosztírol származékok és azometin-ilidek cikloaddíciós reakcióinak vizsgálata során [4].

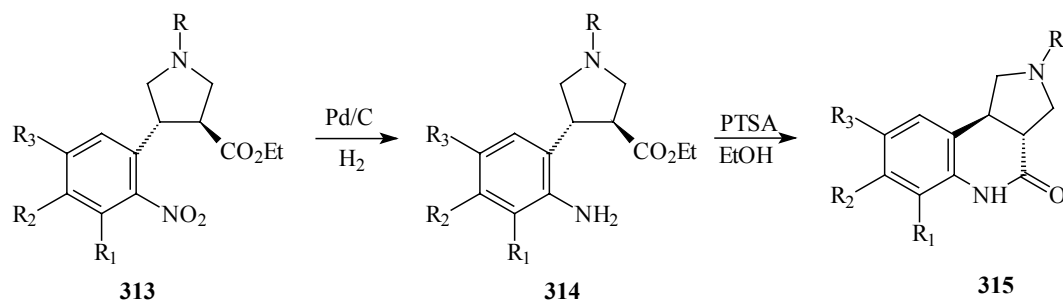
	<i>R</i>	<i>R</i> ₁	<i>R</i> ₂	<i>R</i> ₃	<i>R</i> ₄	<i>Oldószer</i>	<i>T</i> (C°)	<i>Reakció</i> <i>idő</i>	<i>Termék</i>	<i>Termelés</i> (%)
1*	CH ₃	H	H	H	H	B	80	3 h	313a	58
2	CH ₃	NO ₂	H	H	H	T	110	1.5 h	313b	85
3	CH ₃	H	NO ₂	H	H	T	110	1.5 h	313c	79
4	CH ₃	H	H	NO ₂	H	T	110	1.5 h	313d	82
5	CH ₃	H	H	Cl	H	T	110	2 h	313e	33
6	CH ₃	H	NO ₂	Cl	H	T	110	2 h	313f	57
7	CH ₃	NO ₂	H	OCH ₂ O		X	141	3 h	313g	56
8	CH ₃	NO ₂	H	OCH ₃	OCH ₃	X	141	5 h	313h	74
9	CH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	X	141	3 h	313i	44
10	CH ₃	NO ₂	OCH ₃	H	H	T	110	5 h	313j	58
11	PhCH ₂	NO ₂	H	H	H	T	110	8 h	313k	88
12	H	NO ₂	H	H	H	T	110	8 h	313l	76

*Joucla és Mortier kísérlete [#]B = benzol, T = toluol, X = xilol;

11. táblázat Pirrolidin-karbonsavészterek előállítása

A szintézisút második és egyben utolsó lépése a kinolin gyűrű kialakítása. Ennek érdekében a megfelelő cikloadduktokat (**313**) – amelyekben természetesen a gyűrűzáráshoz alkalmas pozícióban a szükséges nitrocsoport megtalálható, azaz (**313b, g, h, j, k, l**) – etanolban, 10 % csontszénas palládium jelenlétében légköri nyomáson hidrogéneztek. Az így kapott termékek spektroszkópiai eredményeik alapján a megfelelő anilin származékoknak (**314**) bizonyultak.

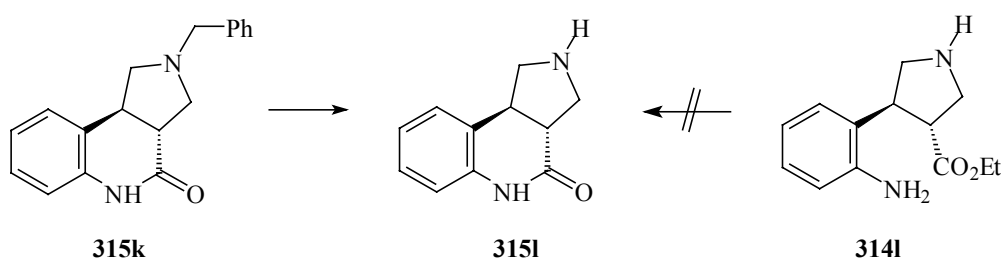
A gyűrűzárás érdekében, az analóg pirrolo[3,2-*c*]kinolin esetében tapasztaltaktól eltérően, tehát itt erélyesebb körülményeket voltunk kénytelenek alkalmazni. Míg az első esetben a ciklizáció a hidrogénezés során spontán lejátsszódott, esetünkben az izolált anilint (**314**) etanolban, *p*-toluolszulfonsav jelenlétében forralva kaptuk meg a célul kitűzött heterociklust (**315**). Ennek oka minden bizonnyal az, hogy a martinelline-alkaloidok gyűrűrendszerének szintézise során a ciklizációban résztvevő aril- és észtercsoport egymáshoz képest *cisz* helyzetet foglalt el a pirrolidingyűrűn, addig a jelen esetben ugyanez a térállás *transz* (105. ábra, 12. táblázat)

105. ábra Pirrolo[3,4-*c*]kinolinok szintézise

	Kiindulási cikloaddukt	R	R ₁	R ₂	R ₃	Anilin	Termelés (%)	Termék	Termelés (%)
1	313b	CH ₃	H	H	H	314b	98	315b	85
2	313g	CH ₃	H	CH ₃ O	CH ₃ O	314g	96	315g	73
3	313h	CH ₃	H	OCH ₂ O		314h	98	315h	75
4	313j	CH ₃	CH ₃ O	H	H	314j	99	315j	78
6	313k	PhCH ₂	H	H	H	314k	-	315k	92
7	313l	H	H	H	H	314l	93	315l	-

12. táblázat Pirrolo[3,4-*c*]kinolinok szintézise

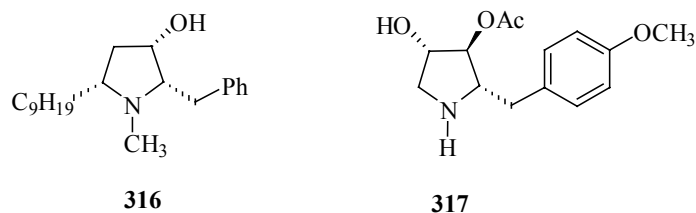
A **313k** *N*-benzil származék a hidrogénezés körülményei között részben ciklizálódik, ezért itt nem izoláltuk a tiszta anilin-származékot, hanem a keveréket melegítettük meg etanolban *p*-toluol-szulfonsav jelenlétében és így jutottunk a tiszta végtermékhez (**315k**), jó termeléssel. A glicinből előállított, *N*-szubsztituátatlan pirrolidint tartalmazó anilin (**314l**) gyűrűzárási kísérletei nem vezettek eredményre; minden esetben komplex termékelegyek képződtek, melynek oka feltehetőleg a védetlen pirrolidin-nitrogén túlzott reaktivitása. A mindkét nitrogénen szubsztituátatlan származékot (**315l**) ezért kerülő úton állítottuk elő a jó termeléssel nyerhető *N*-benzil származék (**315k**) katalitikus transzferhidrogénezésével (106. ábra).²⁹⁴



106. ábra

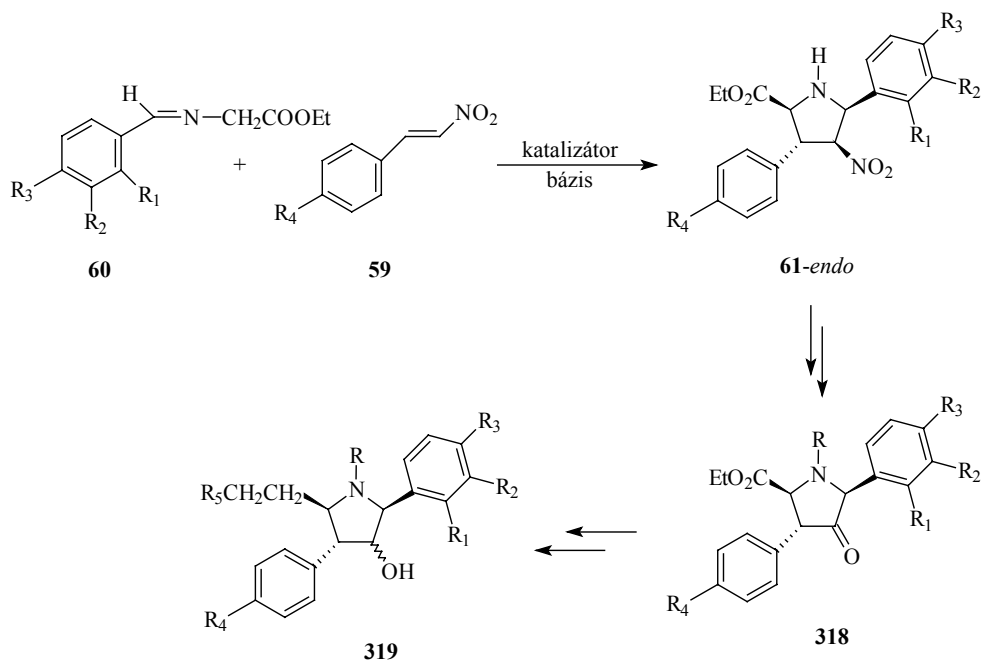
3.1.1.4. Kísérletek preussin analogonok előállítására [21]

A Korea Research Institute of Chemical Technology *Chwang Siek Pak* által vezetett kutatócsoportja gombaellenes hatással bíró egyszerű pirrolidin-alkaloidok szintézisével foglalkozó programjához kapcsolódva célul tűztük ki a preussin (**316**),²⁹⁵⁻⁶ és az anizomicin (**317**)²⁹⁷ nevű alkaloidok egyszerű analogonjainak szintézisét.



107. ábra A preussin és az anizommicin szerkezete

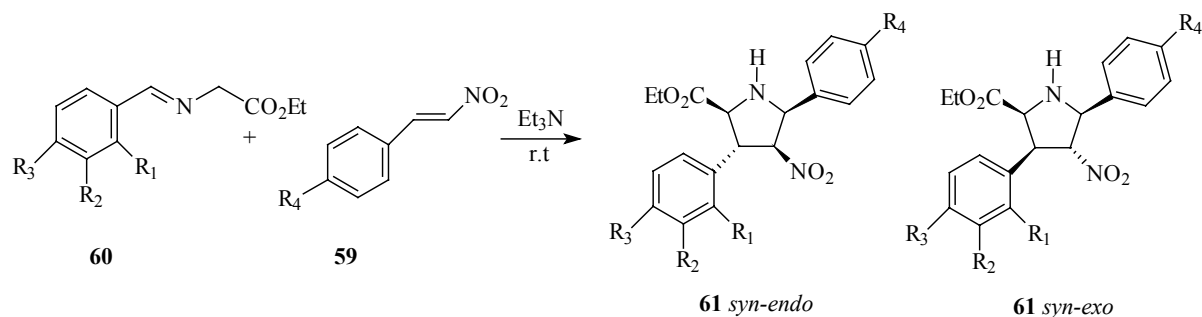
A preussin (**316**) szintézisét elsőként éppen *Pak professzor és munkatársai* valósították meg,²⁹⁸ de ezt követően még számos megoldás szintetikus született,²⁹⁹⁻³¹⁰ azonban ezek egyike sem alkalmazza az azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddícióját a pirrolidin-gyűrű felépítésére. Egy tervezett aril-analagon előállítását a 107. ábra mutatja be: a kulcslépésnek számító 1,3-dipoláris cikloaddíciót követően a nitro-csoportot Nef-reakcióban terveztük átalakítani, majd az etoxikarbonil-csoportot felhasználva kapcsolható az alifás oldallánc a molekulához. Úgy gondoltuk, sikeres megvalósítás esetén megfelelő dipolarofil - dipól kombinációkkal szerkezetileg közelebbi analogonok előállítása is szóba jöhet.



107. ábra A preussin analogonok előállításának terve

A korábbi munkáink [3] során már bemutattuk, hogy az aril-nitroolefinek (nitro-sztirolok) bázis és fémsó katalizátor jelenlétében készségesen reagálnak észterstabilizált azometin-ilidekkel (108. ábra). A katalizátor minőségének változtatásával a keletkező *endo*- és *exo*-izomerek aránya akár fel is cserélhető. Elsőként a cikloaddukt előállításának optimalizálását végeztük el. Bár ez a reakció jól ismert volt előttünk, de az irodalomban időközben megjelent eredmények indokoltá tették az addig legkedvezőbbnek ítélt reakciókörülmények felülvizsgálatát (lásd 2.1.5. fejezet). A kiválasztott oldószer/katalizátor párost több származék előállítására is kipróbáltuk. Az eredményeket a 13. táblázatban foglaltam össze. Ezek messzemenően igazolják azt elméleti számításokon alapuló

következtetést, miszerint az oldószerként használt acetonitril a felelős az AgOAc katalizátor alkalmazása esetén tapasztalt *exo*-izomer dominanciáért. Különös, de végül éppen az AgOAc bizonyult a legkedvezőbb hatású katalizátornak az *endo*-izomerek előállítására, toluol oldószerben.



108. ábra

	R_1	R_2	R_3	R_4	Katalizátor/ oldószer	termelés [#]	Izomer arány ^s <i>endo</i> - <i>exo</i>
1.	H	H	H	OMe	AgOAc/CH ₃ CN	-	1.5 : 1.8
2.	H	H	H	OMe	AgOAc/PhCH ₃	82 %	1 : 0
3.	H	H	H	OMe	LiClO ₄ /PhCH ₃	57 %	95:5
4.	H	H	H	OMe	LiBr/PhCH ₃	75 %	95:5
5.	H	H	H	H	AgOAc/CH ₃ CN	-	1.25 : 1.0
6.	H	H	H	H	AgOAc/PhCH ₃	54 %	1 : 0
7.	H	H	H	H	LiBr/CH ₃ CN	-	1.4:1.0
8.	H	H	H	H	LiBr/PhCH ₃	77 %	1 : 0
9.	H	H	H	H	LiClO ₄ /CH ₃ CN	30 %	1 : 0
10.	H	H	H	H	LiClO ₄ /PhCH ₃	25 %	1 : 0
11.	Cl	H	Cl	MeO	AgOAc/PhCH ₃	82 %	1 : 0
12.	Cl	H	Cl	MeO	AgOAc/CH ₃ CN	63 %	1: 4.2
13.	Cl	H	Cl	MeO	LiBr/PhCH ₃	55 %	1 : 0
14.	Cl	H	Cl	MeO	LiBr/CH ₃ CN	47 %	10 : 1
15.	H	H	MeO	H	AgOAc/PhCH ₃	75 % ⁺	1 : 0
16.	H	H	CH ₃	H	AgOAc/PhCH ₃	69 %	95:5
17.	H	H	Cl	H	AgOAc/PhCH ₃	75 %	95:5
18.	H	H	Cl	H	AgOAc/CH ₃ CN	51 %	1:3
19.	H	H	CF ₃	OMe	AgOAc/PhCH ₃	88 %	1:0
20.	H	H	CF ₃	H	AgOAc/PhCH ₃	83 %	1:0
21.	CH ₃	H	H	H	AgOAc/PhCH ₃	89 %	1:0
22.	CH ₃	H	H	H	AgOAc/CH ₃ CN	-	1: 1.5
23.	OMe	OMe	H	H	AgOAc/PhCH ₃	69 %	9:1
24.	H	OMe	OMe	OMe	AgOAc/PhCH ₃	91 % ⁺	1:0

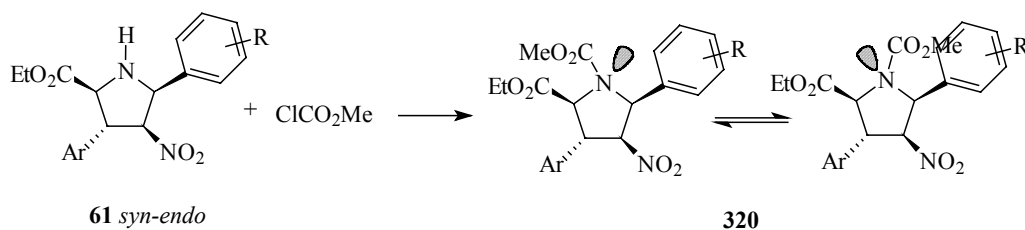
[#] **61** az átkristályosítást követően; normálisan: *syn-endo* izomer, ha aláhúzva: *syn-exo* izomer; ⁺a nyers termék termelése; ^s az *endo* - *exo* arányt ¹H-NMR segítségével határoztuk meg

13. táblázat

Tettünk néhány kísérletet a pirrolidin 5-ös pozíciójában található aromás csoport aralkil-helyettesítővel való cseréjére. Ennek érdekében a cikloaddíciós lépést kipróbáltuk fenilacetaldehid és fahéjaldehid glicinészterrel képzett Schiff-bázisainak⁸⁵ felhasználásával is azonban az első esetben a kívánt cikloadduktot csak többszörös kromatográfiás tisztítást követően sem sikerült elfogadható tisztaságban, kristályos formában megkapni, míg a

második esetben sztereoizomer termékek egymástól nem elválasztható, kb. 1:1 arányú keverékéhez jutottunk, így a továbbiakban e szubsztituens cseréjének tervétől elálltunk.

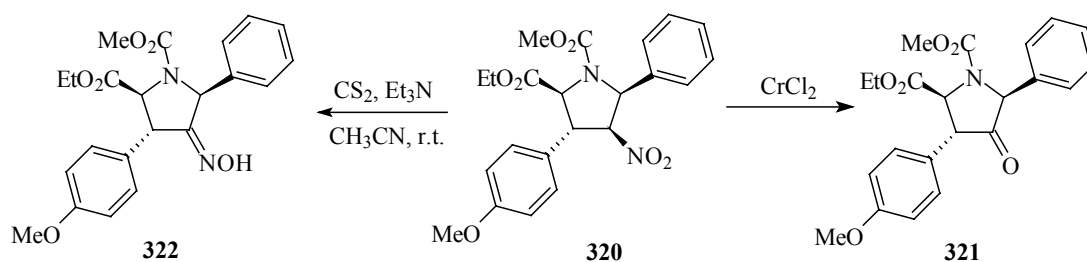
Ezt követően a kiválasztott **61** *syn-endo* cikloadduktok nitrogénjét védtük a tervezett Nef-reakció végrehajtása előtt. A szokásos körülmények (ClCO₂Me, piridin). között nyert termékek (**320**) NMR-spektrumában a bevezetett helyettesítő hatására anomáliák jelentek meg (vonalkiszélesedés, jelkettőződés), melyek minden bizonnyal a sztérikusan zsúfolt származékban gátolt nitrogén-inverzó következményei (109. ábra).



109. ábra

Az oxo- és hidroxifunkciókat tartalmazó pirrolidin származékok előállításának céljából a nitrocsoporthoz oxo-csoporttá kívántuk átalakítani, amit a Nef-reakció³¹¹ valamelyik variánsával terveztünk megvalósítani. Azonban a legáltalánosabban alkalmazott reagens, a titán(III)-klorid felhasználása a szokásos körülmények között³¹² komplex termékelegyet eredményezett.

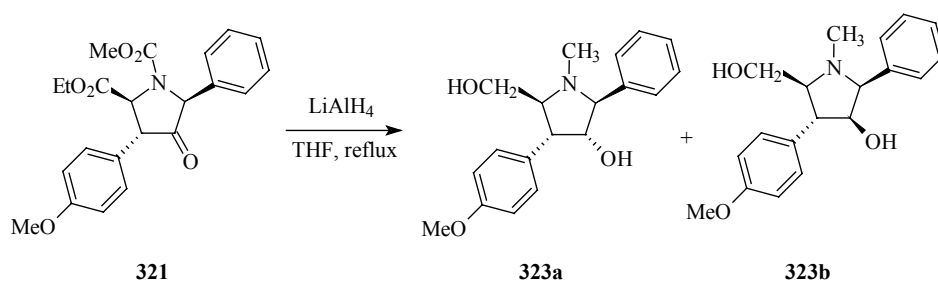
További módszerek kipróbálását követően (lásd még 3.1.2.2. fejezet) végül a tervezett átalakítást frissen előállított króm(II)-klorid³¹³ segítségével sikerült megvalósítani. A párhuzamosan zajló kísérletek egyike – amely *Barton* módszerét³¹⁴ alkalmazta – szintén eredményre vezetett, de a képződött **322** oxim hidrolízisét már nem kíséreltük meg (110. ábra).



110. ábra

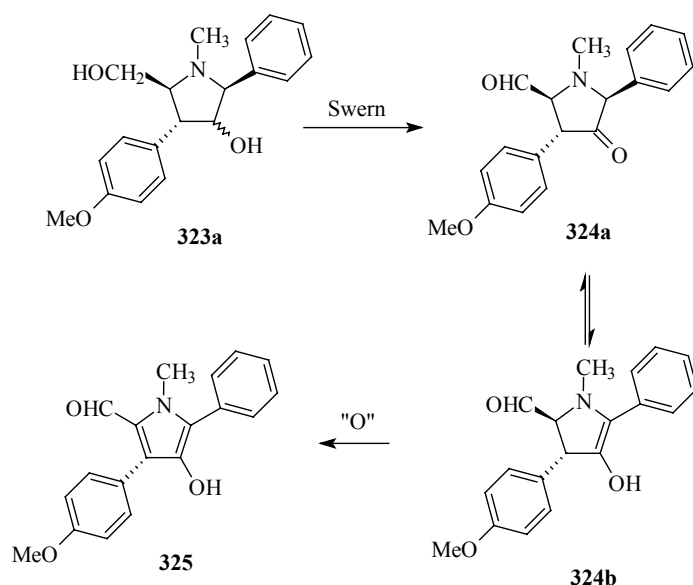
Az újonnan képződött keto-csoport ketálként, vagy acetálként történő védelme sikertelen volt, akárcsak az észter csoport szelektív redukciója DIBAL segítségével –78 °C-on. Ezért a két funkció együttes redukcióját kíséreltük meg a kiválasztott modellvegyületen (**321**).

A litium-alumíniumhidrides redukció során az eredetileg védőcsoportként bevezetett metoxikarbonil funkció metilcsoporttá alakult. A reakcióból két izomer alkohol (**323a** és **323b**) 5:1 arányú keverékét sikerült izolálni, melyek egymástól oszlopkromatográfián elkülöníthetőek voltak (111. ábra).



111. ábra

A fő izomerként kapott alkohol (**323a**) aktivált mangán-dioxidos oxidációja nem vezetett eredményre, semmilyen átalakulást nem sikerült megfigyelni. A Swern-oxidáció³¹⁵ során viszont nemcsak az aldehid funkció kialakulása történt meg, hanem a szekunder alkohol is ketonná alakult. Az így képződött dioxo-vegyület egy oxo-enol tautomerizációt és egy nem várt oxidációs lépést követően a további szintetikus átalakítások szempontjából érdektelen **325** pirrol-származékká alakult (112. ábra).



112. ábra

A kutatásoknak a preussin (**316**) analagonok szintézisére vonatkozó részét ezen a ponton felfüggesztettük, habár nagy valószínűséggel a funkcióscsoport átalakítások sorrendjének és milyenségének helyes variálásával talán célt lehetne érni, de időközben az érdeklődésünk a 4-es helyzetben szubsztitáltlan 3-nitropirrolidin származékok előállításának általános megoldása (3.1.2.1. fejezet) és Nef-reakció során felfedezett érdekes átalakulás vizsgálata felé terelődött (3.1.2.2. fejezet).

3.1.2. Az 1,3-dipoláris cikloaddíciók vizsgálata során felfedezett új módszerek

3.1.2.1. Azometin-ilidek és nitroetilén szimultán előállítása [16, 18]

A preussin és analogonjainak szintézisére irányuló vizsgálataink során (lásd 3.1.1.4. fejezet) merült fel a kérdés: vajon a nitrosztirolokhhoz hasonlóan a nitroetilént is lehet-e dipolarofilként alkalmazni a bázis és fémsó katalizált 1,3-dipoláris cikloaddícióban?

A nitroetilén – melynek előállításáról *Wieland* és *Sakkelairos*³¹⁶ számolt be először a múlt század elején – igen előnyös reagens lehetne cikloaddíciós reakciókban. Azonban a nitroetilén már víznyomok jelenlétében is gyorsan polimerizálódik, bázisokkal hevesen reagál, ezen kívül hőérzékeny is. E tulajdonságai gátolják alkalmazhatóságát a reakciók többségében.

Ennek ellenére mint erősen elektronhiányos és reaktív dienofilt sikerült alkalmazni Diels-Alder reakciókban, elektronban gazdag³¹⁷ és aktiválatlan³¹⁸ diénekkal szemben is. Néhány szórványos példa 1,3-dipoláris cikloaddíciókban történő felhasználásáról is ismert, így reakciója 9-diaza-fluorénnel nitrociklopropán származékokhoz vezet,³¹⁹ míg 1-azido-adamanténnal 1*H*-1,2,3-triazolhoz juthatunk.³²⁰ Érdekes megfigyelés, hogy nitroetilénnel gyakran a megszokotthoz képest fordított a regioszelektivitás a nitronokkal³²¹ és nitril-oxidokkal³²² végbemenő reakcióiban, mint egyéb elektronhiányos alkének esetében.³²³ Ezen kívül nukleofilok nitroetilénre történő konjugált addícióját is leírták.³²⁴ Alkalmazásának azonban alapvető feltétele minden esetben, hogy elkerüljük a bázisok használatát, s ezzel az általuk katalizált polimerizációt.³²⁵⁻⁶

Azometin-ilidekkel, ill. azometin-iminekkel történő dipoláris cikloaddícióiról pedig egyáltalán nem találunk példákat, feltehetően a dipólok bázikus és/vagy termikus körülményeket igénylő előállítása miatt. A 3.1.1.1. fejezetben már e disszertációban is beszámoltam egy hasonlóan érzékeny oxindol típusú nitroetilén származék (**272**) részben sikertelen alkalmazásáról.

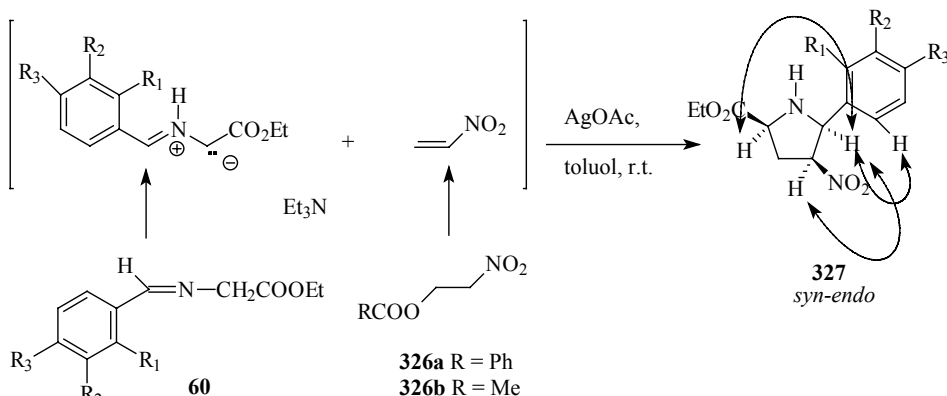
E problémák megoldása érdekében azt terveztük, hogy megfelelő prekursor kiválasztva az azometin-ilidet és a nitroetilént szimultán állítjuk elő, s így a reakcióelegyen koncentrációjuk elég kicsi lesz ahhoz, hogy elkerüljük a nem kívánt mellékreakciókat.

A nitroetilén *in situ* előállításáról csak néhány, termikus módszert ismerünk az irodalomból. Ilyenek a 2-nitroetil-fenil-szulfoxidot,³²⁷ 2-benziloxi-³²⁸ ill. 2-acetoxi-nitroetánt, valamint 2-nitroetanolt (dehidratálószer jelenlétében) alkalmazó eljárások.³²⁹ Ezek nyomán úgy döntöttünk, hogy a 2-acetoxi- és a 2-benzoiloxi-nitroetán viselkedését fogjuk vizsgálni bázikus körülmények között (azt vártuk, hogy nitro-etilén alakul ki az acetát β -eliminációjának eredményeképp), mely egyben az azometin-ilid képződését is kiváltja. E két vegyületet ismert úton 2-nitroetanolból állítottuk elő.³³⁰⁻¹

A cikloaddíciós reakciókat a már többször bemutatott módszerhez hasonlóan, a megfelelő aldiminekből nitroetilén prekursor jelenlétében trietil-aminnal előállított azometin-ilidekkel végeztük toluolban, ezüstacetát jelenlétében (113. ábra).

A cikloaddíció, megelégedésünkre a várt módon játszódott le, közepes termeléssel. Eredményként a megfelelő pirrolidin *syn-endo* izomer formája (**327**) keletkezett minden esetben, tehát a *syn*-ilid a kedvezményezett *endo*-átmeneti állapoton keresztül reagál nitro-

etilénnel. A **327a** cikloaddukt sztereokémiájának meghatározásában fontos NMR-adatokat a 15. táblázatban gyűjtöttem össze.



113. ábra

Amint azt a 14. táblázat adatai mutatják, alacsony hőmérsékleten a termelés drasztikusan csökken, míg a dipolarofil feleslegének növelése a polimerizációs melléktermékek mennyiségének csökkenését eredményezi. Ezen szennyezések a nemreagált iminnel együtt oszlopkromatográfiásan könnyen elválaszthatók a terméktől. Különböző nitro-etilén prekursorok (14. táblázat, 5. és 6. sor), valamint egyéb bázisok (DABCO, DBU) nem javítják az eredményeket. Ugyanez mondható el az aromás gyűrű szubsztituenseiről, melyek nem befolyásolták számottevően a reakció termelését.

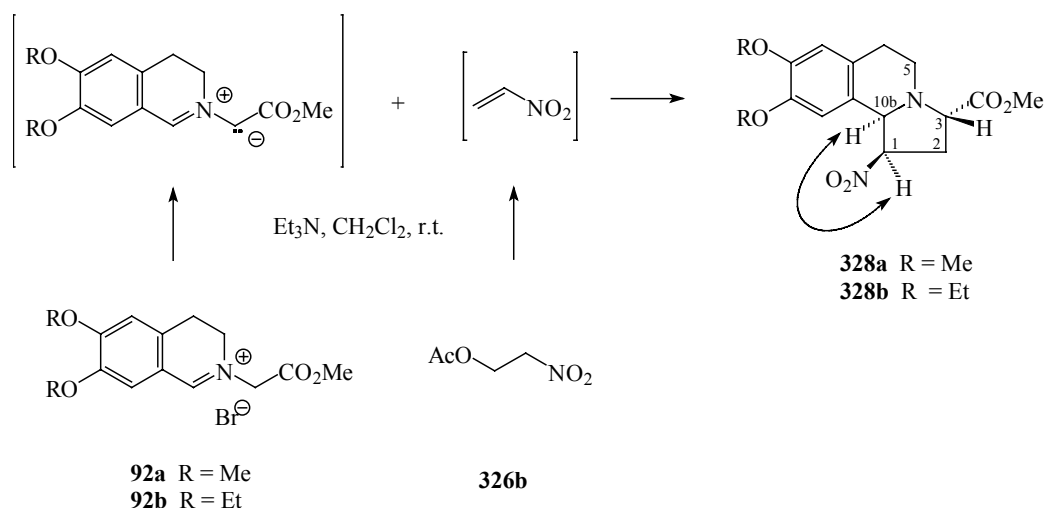
	R^1	R^2	R^3	Bázis (ekv.)	Hőmérséklet	Nitro-etilén prekursor (ekv.)	Termék	Termelés (%)
1	H	H	H	Et ₃ N (2)	0 °C	326b (1)	327a	42
2	H	H	H	Et ₃ N (2)	-78 °C	326b (1)	327a	22
3	H	H	H	Et ₃ N (2)	0 °C→25 °C	326b (1,2)	327a	55
4	H	H	H	Et ₃ N (1)	0 °C→25 °C	326b (1,2)	327a	8
5	H	H	H	Et ₃ N (2)	25 °C	326a (1)	327a	15
6	H	H	H	Et ₃ N (2)	0 °C	326a (1,5)	327a	12
7	H	H	H	Et ₃ N (2)	0 °C	326b (2,5)	327a	44
8	H	OMe	H	Et ₃ N (2)	0 °C→25 °C	326b (1,2)	327b	56
9	Cl	Cl	H	Et ₃ N (2)	0 °C→25 °C	326b (1,2)	327c	64
10	H	Me	H	Et ₃ N (2)	0 °C→25 °C	326b (1,2)	327d	54
11	H	Cl	H	Et ₃ N (2)	0 °C→25 °C	326b (1,2)	327e	55
12	H	CF ₃	H	Et ₃ N (2)	0 °C→25 °C	326b (1,2)	327f	62
13	Me	H	H	Et ₃ N (2)	0 °C→25 °C	326b (1,2)	327g	58
14	OMe	H	OMe	Et ₃ N (2)	0 °C→25 °C	326b (1,2)	327h	54
15	NO ₂	H	H	Et ₃ N (2)	0 °C→25 °C	326b (1,2)	327i	35

14. táblázat

327a	δH	$J_{H,H}$ (Hz)	$^1H\{^1H\}$ NOE kapcsolatok	δC
H-4	5,44 dd	$J_{3,4} = 2,4$	H-5, H-3	C-4 86,2
H-5	4,85 dd	$J_{4,5} = 6,4$	Ar-6'H, H-4, H-2	C-5 64,5
H-2	4,04 dd	$J_{2,3} = 6,3$ és $9,4$	H-3, H-5	C-2 58,4

15. táblázat A **327a** cikloaddukt fontosabb NMR-adatai

Sikeresnek bizonyult módszerünk kiterjesztése érdekében vizsgáltuk más dipólok, jelen esetben a **92a-b** izokinolinium sókból bázissal nyerhető azometin-ilid, ill. az acetoxi-nitroetán reakcióját is (114. ábra). Diklórmétánban, trietilammal szobahőmérsékleten a kiinduló anyagok hamarosan elreagáltak egymással, és készségesen adták a **328a-b** cikloadduktokat 63 % és 66 % hozammal. A termékek *anti-endo* sztereokémiáját n.O.e. eredmények egyértelműen igazolták (16. táblázat).

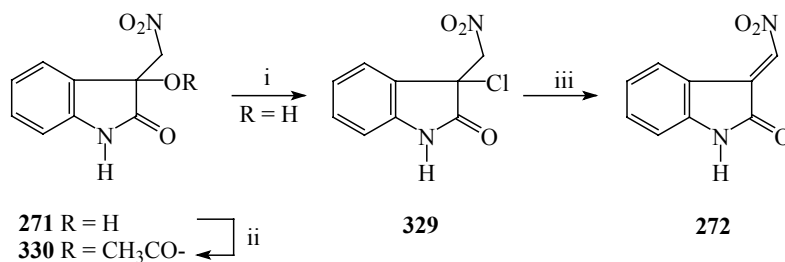


114. ábra

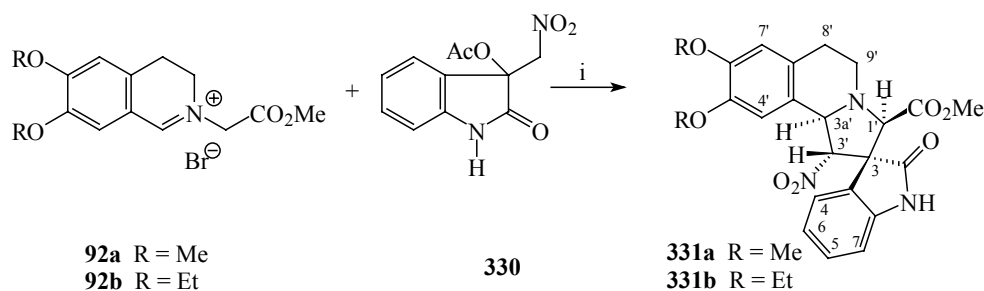
328a	δH	$J_{H,H}$ (Hz)	$\{^1H\}^1H\}$ n.O.e. kapcsolatok
H-1	5,48 dt	$J_{1,2} = 2$ Hz	H-10, H-10b, H-5
H-10b	4,84 d	$J_{10b,1} = 6,5$ Hz	H-10, H-1
H-3	4,28 t	$J_{3,2} = 7,1$ Hz	H-2, H-5

16. táblázat A **328a** cikloaddukt fontosabb nmr-adatai

A módszert a dipolarofil oldaláról is kiterjesztettük. Amint a spiro-oxindol származékokkal foglalkozó 3.1.1.1. fejezetben (90. ábra) bemutatam, a **272** dipolarofilhez dehidrohalogénezéssel jutottunk a megelőző 3-klór-3-nitrometil-oxindol származékból (**329**). Az előállítás során a paramétereket pontosan kellett betartani, de a **272** vegyület felhasználhatósága így is korlátozott bázisérzékenysége miatt.

115. ábra Reagensek és körülmények: i. SOCl₂; ii. AcCl; iii. Et₃N, 0 °C, 1-5 sec;

Ezért **272** prekursoraként indokolt volt elkészíteni a **330** acetoxi-származékot a **271** hidroxi-vegyületből. Az acilezési reakciót ecetsavanhidriddel nem sikerült megvalósítani, azonban acetilkloridban forralva kvantitatív eredményt kaptunk. Az így nyert indolo-nitroetilén prekuzort ezután a **92a-b** sókból felszabadított azometin-ilidekkel vittük reakcióba, s azt tapasztaltuk, hogy két ekvivalens trietil-aminnal, szobahőmérsékleten, sztereoszelektíven képződnek a megfelelő pentaciklusok (116. ábra). Ebben az esetben – a **328** származéktól eltérően – a **331** cikloadduktok *syn-endo* formáját kaptuk szelektíven (reprezentatív NMR adatok a 17. táblázatban).



116. ábra Reagensek és körülmények: i. Et₃N, MeOH, r.t.

331a	δH	J	¹ H{ ¹ H} NOE kapcsolatok
H-3'	5.66 d	7.0 Hz	H-4, H-4'
H-3a'	5.19 d	7.0 Hz	H-4', H-1'
H-1'	4.34 s	-	H-3a'

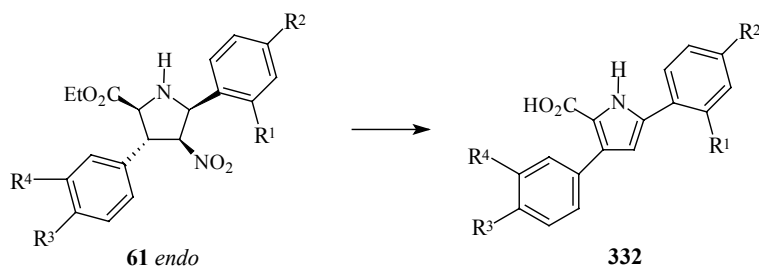
15. táblázat A **331a** cikloaddukt fontosabb NMR-adatai

A bemutatott példák jól illusztrálják, hogy alkalmasan kiválasztott prekuzorból e fontos dipolarofilek *in situ* előállítása megoldható, ami hozzájárulhat a cikloaddíciós reakciók körének jelentős kiszélesítéséhez.

3.1.2.2. Új eljárás pirrol-származékok előállítása [15, 21]

A preussin analogonok szintézisére irányuló vizsgálataink során (lásd 3.1.1.4. fejezet) kísérleteket végeztünk azometin-ilidek és nitroolefinek 1,3-dipoláris cikloaddíciójában kapott pirrolidinek (**61**) nitrocsoportjának oxo-csoporttá történő átalakítása érdekében. Miután a Nef-reakció különböző változatait sikertelenül próbáltuk alkalmazni, figyelmünk a megfelelő nitronát anion hidrogén-peroxidos oxidációja felé fordult, melyet Oláh és munkatársai írtak le először.³³²

Amikor a nitrogénen védetlen cikloadduktokat (**61**) az Oláh által javasolt NaOMe/hidrogén-peroxidos reagenssel kezeltük, nagy meglepetésre **332** pirrol-karbonsavat kaptuk termékként. A reakció két ekvivalens bázissal egy nap alatt minden esetben kiváló termeléssel végbement (117. ábra). Néhány esetben bázisként a kálium-karbonátot is kipróbáltuk, ám ekkor a termelés kis mértékben csökkent (16. táblázat).



117. ábra

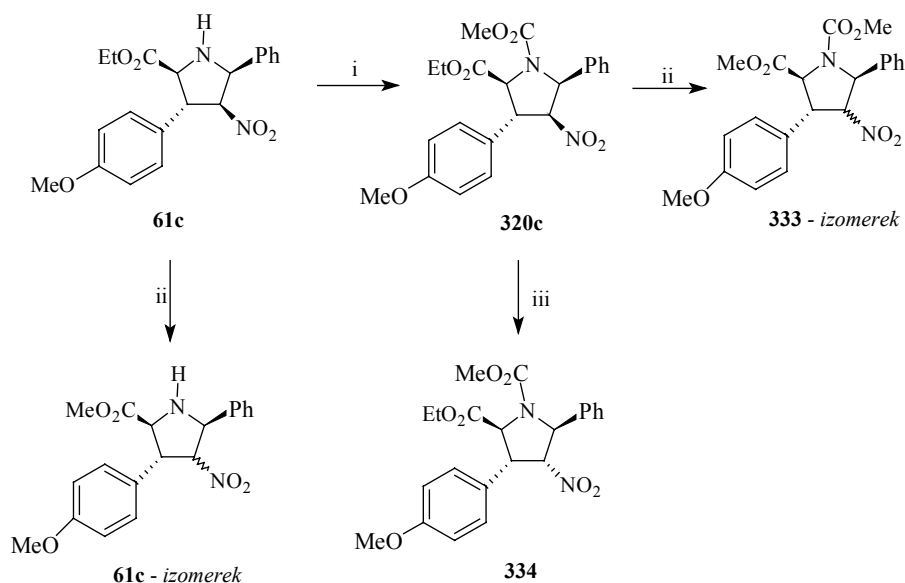
	Kiinduló anyag	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Bázis	Termék	Termelés (%)
1	61a	Cl	Cl	OMe	H	2 ekv. NaOMe	332a	94
2	61b	H	H	H	H	2 ekv. NaOMe	332b	96
3	61c	H	H	OMe	H	4 ekv. K ₂ CO ₃	332c	87
4	61c	H	H	OMe	H	–	–	0
5	61c	H	H	OMe	H	1 ekv. NaOMe	332c	32
6	61c	H	H	OMe	H	2 ekv. NaOMe	332c	95
7	61d	H	Me	H	H	2 ekv. NaOMe	332d	96
8	61e	H	CF ₃	OMe	H	2 ekv. NaOMe	332e	92
9	61e	H	CF ₃	OMe	H	4 ekv. K ₂ CO ₃	332e	84
10	61f	H	Cl	H	H	2 ekv. NaOMe	332f	95
11	61g	H	H	OCH ₂ O		2 ekv. NaOMe	332g	92

16. táblázat

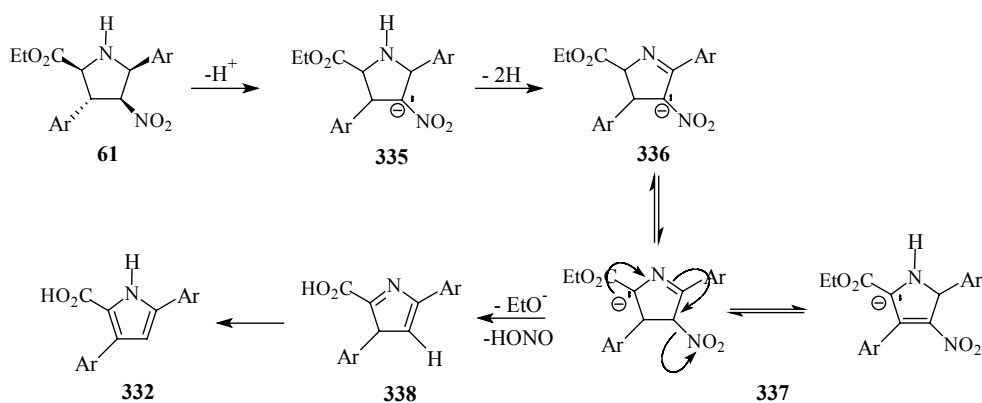
Bázis nélkül nem történik semmilyen reakció, míg hidrogén-peroxid elhagyásakor a feldolgozást követően a **61c** cikloaddukt izomerjeinek 1:1 arányú keveréke keletkezik, ami érthető, hiszen a nitrocsoporthoz melletti hidrogén savas jellegű, s így könnyen epimerizálódik.

A reakció mechanizmusának jobb megismerése érdekében a pirrolidin származék nitrogénen védett változatát (**320**) is megvizsgáltuk. Ez esetben NaOMe/H₂O₂ alkalmazásakor nem történt aromatizáció. Amennyiben a **320c** vegyületet a bázissal, majd savval kezeltük az átészterezett **333** izomerek 1:1 arányú keverékét kaptuk. A legérdekesebb fejlemény, hogy a NaOMe/H₂O₂-os kezelés és feldolgozás után a **334** pirrolidin egyedüli izomerjét (**320c** epimerje) kaptuk eredményül (118. ábra). Hasonló epimerizáció történt a már említett Barton-féle módszerrel végrehajtott Nef-reakció esetében is a reakció első fázisában (lásd 110. ábra).

A nitrocsoporthoz nitroalkánok esetében általában nem viselkedik kilépő csoportként ionos, bázis-katalizált eliminációs reakciókban, mivel a primer és szekunder nitroalkánokból bázissal nitronát anion képződik. Ha viszont a nitrocsoporthoz képest β-helyzetben elektronvonzó csoport van, a báziskatalizált elimináció végbemehet, s alkének keletkeznek.³³³ Eredményeink azt valószínűsítik, hogy az aromatizáció első lépése a **335** nitronát anion dehidrogéneződése, mely a **336** pirrolin-származékhoz vezet. Ebből nitronát ion képes eliminálódni egy vinilóg E_{1CB} mechanizmussal,³³⁴ majd végül kialakul a **332** pirrolkarbonsav az észtercsoport hidrolízise és [1,5]-hidrogénvándorlás után (119. ábra).

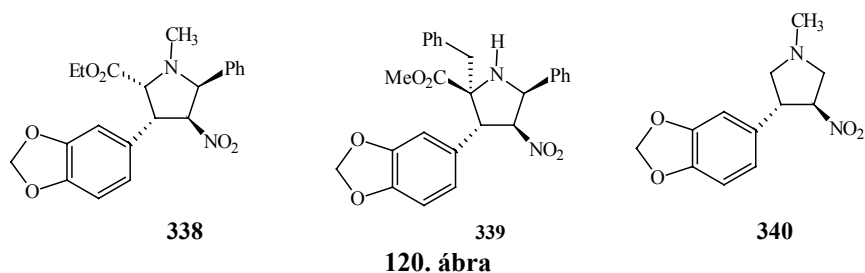


118. ábra Reagensok és körülmények: i. ClCOOMe , piridin, CH_2Cl_2 , r.t; ii. (a) NaOMe , MeOH (b) H^+ ; iii. NaOMe , MeOH , H_2O_2 ;



119. ábra A pirrol-2-karbonsavak képződésének mechanizmusa

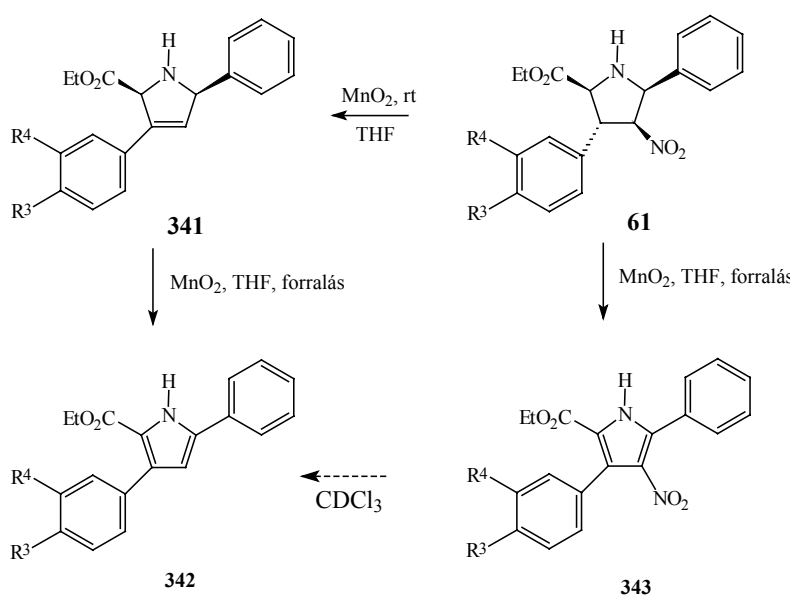
A 119. ábrán vázolt reakciót további igazolására elkészítettük a **338** *N*-metil-, ill. a **339** 2-benzil-szubsztituált cikloadduktokat (120. ábra). Az így elkészített "blokkolt" pirrolidinekkel szintén kipróbáltuk az aromatizációt, azonban várakozásainknak megfelelően ebben az esetben nem ment végbe a reakció.



Az irodalomban leírták az általunk is már előállított [4] **340** és hozzá hasonló cikloadduktok lúgos kálium-permanganáttal megkísérelt oxidációját. Ezek a pirrolidin

származékok nem tartalmaznak a 2-es pozícióban észter helyettesítőt, s reakciójukból pirrolin származékok keletkezéséről számoltak be,³³⁵ ami további alátámasztását adhatja az általunk javasolt mechanizmusnak.

Alternatív módszerként néhány cikloaddukt esetében mangán-dioxidos oxidációt³³⁶ is kipróbáltunk tetrahidrofuranban szobahőmérsékleten, ill. forralva. Tapasztalataink szerint enyhe körülmények között, 24 óra alatt a **61** pirrolidin származékok 3-pirrolinná alakultak át a nitro-csoport távozásával együtt. Amennyiben a reakcióelegyet forraljuk, 3 óra reakcióidő után a **341**, **342**, **343** pirrol ill. pirrolin származékok alakulnak ki váltakozó arányban. Érdekes módon a **341** átalakulása **342**-vé jóval lassabban megy végbe, mint direkt oxidációval. A **343** nitro-pirrol meglehetősen stabil az alkalmazott reakciókörülmények között, viszont kloroformos oldatban állva könnyen továbbalakul **342** pirrollá (121. ábra). Az eredményeket a 17. táblázatban gyűjtöttem össze.



121. ábra

	Kiinduló anyag	R^2	R^3	R^4	Reakció körülmények	Arányok		
						341	342	343
1	61b	H	H	H	THF, 25 °C	1	0	0
2	61c	H	MeO	H	THF, 25 °C	1	0	0
3	61g	H	OCH ₂ O	H	THF, 25 °C	1	0	0
4	61h	H	Cl	H	THF, 25 °C	1	0	0
5	61b	H	H	H	THF, reflux	0	3,5	1
6	61c	H	MeO	H	THF, reflux	3,5	1	0
7	61f	Cl	H	H	THF, reflux	0	1	0
8	61g	H	OCH ₂ O	H	THF, reflux	0	1	1,5
9	61h	H	Cl	H	THF, reflux	0	1	0

17. táblázat

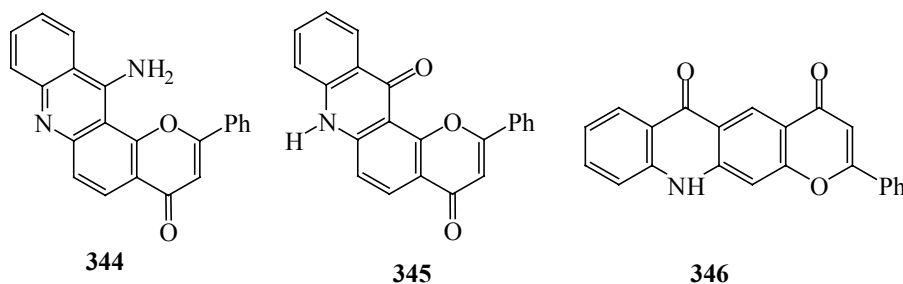
Bár számos módszer létezik pirrol származékok előállítására,³³⁷⁻⁸ beleértve az azometinilidek alkinekre történő cikloaddícióját, majd az azt követő aromatizálást is,³³⁹⁻³⁴⁰ de a pirrolok pirrolidinekből, dehidrogénezéssel történő előállítását ritkán alkalmazzák, tekintettel

általános eljárások hiányára ill. a rendszerint szükséges erélyes körülményekre.³⁴¹⁻² Ebben talán némi előrelépést jelenthet az általunk kidolgozott módszer.

3.1.2.3. Cikloaddíciók 4H-pirán-4-on származékok körében [5, 6, 14]

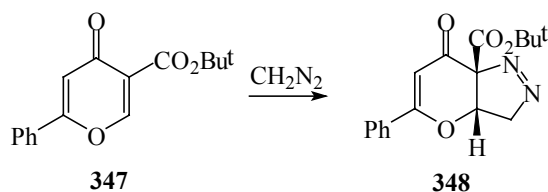
Kutatócsoportunkban már évek óta folynak kísérletek nem citotoxikus rákellenes hatású ágensek előállítására is, melyek a protein-tirozin-kináz (PTK) enzim gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat. Az eddig ismert PTK inhibitor hatású vegyületek nagyobb része a flavonoidok (flavonok, izoflavonok, piranoakridonok, benzofenatrolinok) köréből került ki, s ezek képezik a PTK inhibitorok leginkább tanulmányozott családját is.³⁴³

Munkánk ezek közül a piranoakridonokhoz kapcsolódott, melyek egyaránt tartalmazzák a PTK-ok flavon- és ATP-kötőhelyére specifikusnak talált molekularészleteket is. E kutatások során a velünk együttműködő *Groundwater és csoportja* számos piranoakridon származékot állítottak elő (pl. **344**, **345**), melyeket tesztjeik során hatékonynak találtak hasonló vázrendszert tartalmazó molekulákkal, de természetes eredetű analogonokkal (pl. acronicine) is összehasonlítva.³⁴⁴⁻⁵ Csoportunkban e vegyületek lineárisan anellált változatait állítottuk elő (pl. **346**) [51, 53].



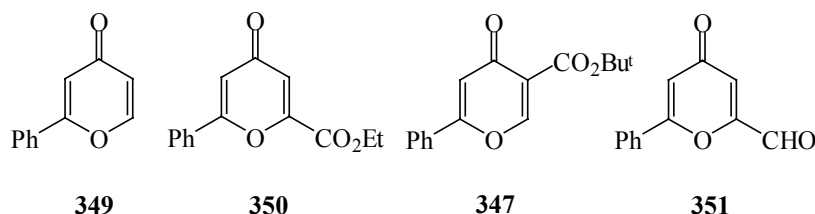
122. ábra PTK inhibitor hatású molekulák

Munkánk kezdeti szakaszában behatóan foglalkoztunk a vázolt vegyületek lehetséges intermediereként szóba jöhető, 4H-pirán-4-onok cikloaddíciós reakcióinak vizsgálatával [5, 6], mely vegyületeket – szemben a jól dokumentált dihidropirán-4-onokkal³⁴⁶⁻⁸ és 4H-benzopirán-4-onokkal³⁴⁹⁻³⁵¹ – csak igen kevésbé tanulmányozták. E téren előzőleg csak *McCombie és munkatársai*³⁵² számoltak be vizsgálatokról melyekben a **347** piranon-3-észter reakcióiról, köztük diazo-metánnal történő cikloaddíciójáról találunk említést, igaz csak egy lábjegyzet formájában.



123. ábra

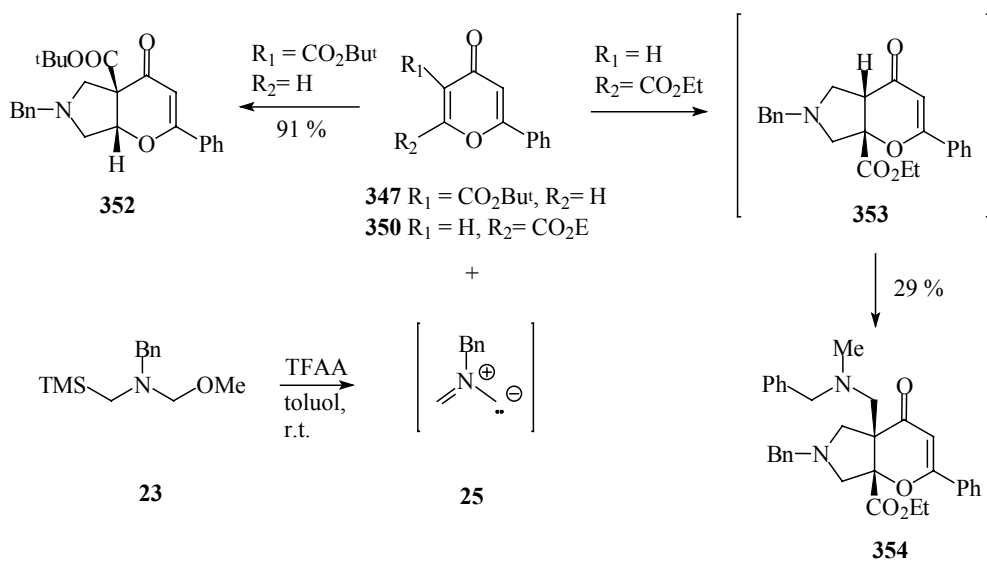
Vizsgálataink során négy 4*H*-pirán-4-on származékot alkalmaztunk. Egy olyat, amelyiknek a reagáltatni kívánt kettőskötése nem tartalmaz szubsztituenst (**349**),³⁵³ két észter-származékot (**350** és **347**),^{352,354} és **351** aldehidet. Ez utóbbi szintézisét eddig csak bázikus körülmények között, gyenge termeléssel valósították meg³⁵⁵ – ezért **350** piranon-észterből kiindulva azt új úton állítottuk elő.



124. ábra *A vizsgálatba bevont 4H-pirán-4-on származékok*

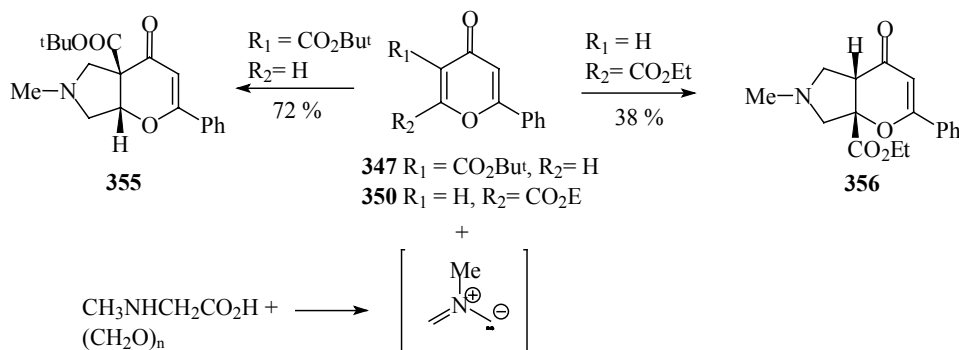
A PTK-gátlók előállítására tett kísérleteink során már fény derült arra, hogy e piranonok reaktivitása Danishefsky-diénnel szemben is igen eltérő: a **347** piranon vártnak megfelelően jó termeléssel adta a várt részben telített benzpirán származékot, de **349** és **350** a kipróbált körülmények között nem reagált. Az **349** szubsztituátlan származék egyetlen, a következőekben tárgyalandó azometin-iliddel sem reagált, így ezt a továbbiakban külön nem említem.

A deszililezéses módszerrel képezett, **25** nemstabilizált azometin-iliddel szemben mindkét észter-funkcionalizált piranon dipolarofilként viselkedett. Azonban, míg a 3-as helyzetben szubsztituált származék (**347**) készségesen és jó termeléssel reagált, addig másik vegyületünk (**350**) lassan, gyengébb termeléssel és a képződő cikloadduktnak a reagens feleslegével, **354** származékká történő továbbalakulásával tette ugyanezt (125. ábra).



125. ábra

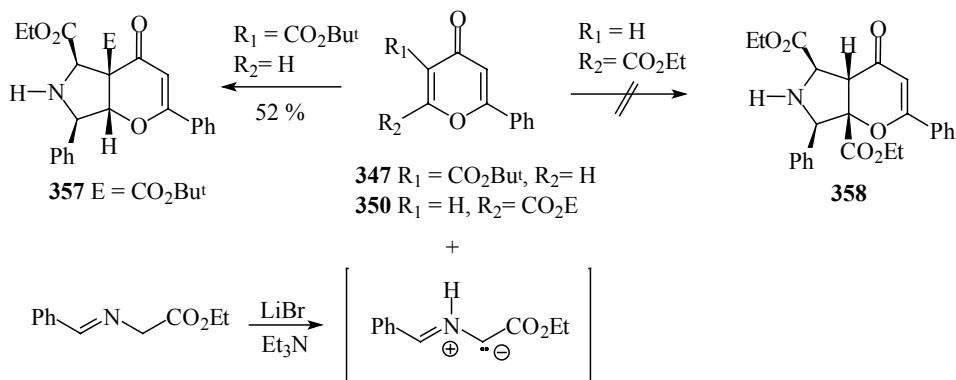
Mindkét piranon-észtert (**350** és **347**) reakcióba vittük a szarkozinból és paraformaldehidből dekarboxilezéses úton képzett, nemstabilizált iliddel. A piranon származékok ez esetben is dipolarofilként viselkedtek. A **347** észter itt is aktívabb volt, s jobb termeléssel adta a **355** cikloadduktot, mint a 2-szubsztituált vegyület (126. ábra).



126. ábra

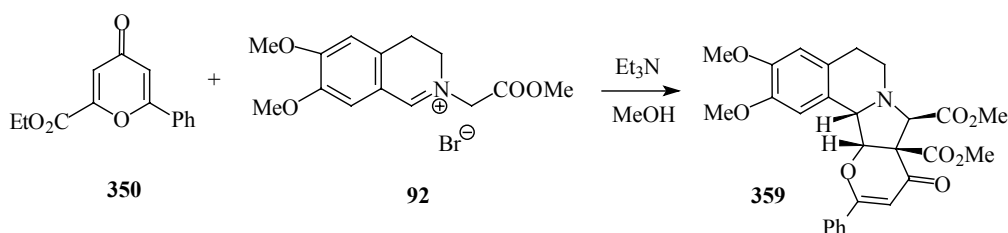
A fentiekén kívül észter-stabilizált azometin-ilidekkel is folytattunk kísérleteket. Korábbi tapasztalataink alapján az ilyen ilideket kevésbé reaktívoknak tartottuk normál elektronigényű cikloaddíciókban, mint a relatíve elektronban gazdagabb, észtercsoportot nem tartalmazó, nemstabilizált rokonaikat.

Glicinészter és benzaldehid Schiff-bázisából LiBr jelenlétében trietil-aminnal képzett azometin-ilid a vizsgált piranonok közül csak az eddig is reaktívabbnak talált 3-szubsztituált változattal (**347**) reagált, igaz az előzőeknél szerényebb termeléssel, míg a 2-helyettesített analogon érintetlen maradt a reakcióban.



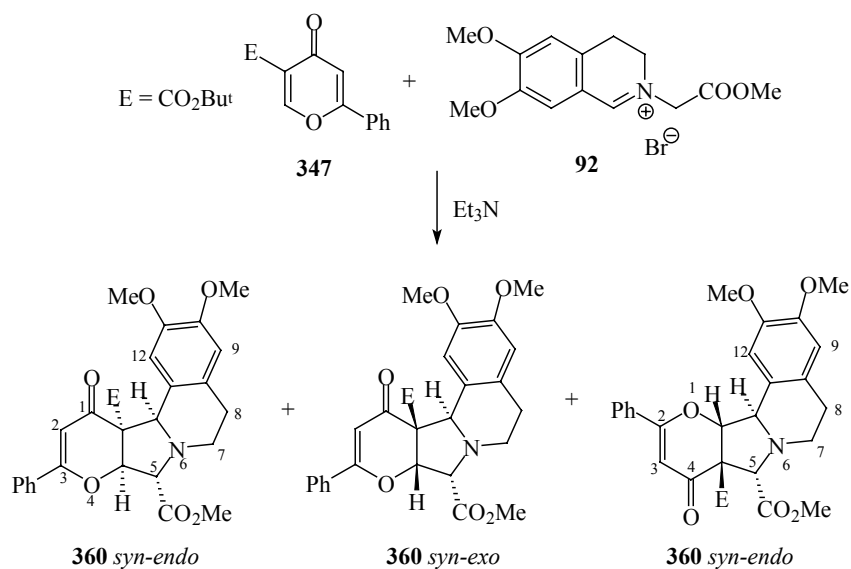
127. ábra

Kísérleteinket a **92** izokinoliniumsóból bázis segítségével felszabadítható azometin-iliddel is elvégeztük. Ez jóval reaktívabbnak bizonyult, mint a fentiekben alkalmazott, *N*-metallálásos úton készített rokona. Az ilid reakciója az eddig kevésbé reaktívnak talált **350** γ -piranonnal sztereoselektíven a **359** *anti-endo* cikloadduktot eredményezte, igaz csak nagyon csekély termeléssel. Metanol oldószerben az első lépés a piranon származék átésztereződése volt, ezért a cikloadduktban már két metilészter jelent meg. Ezen átésztereződött kiindulási anyag nagy része a reakcióelegyből visszanyerhető volt (128. ábra).



128. ábra

A reakció a **347** γ -piranonnal készségeesen végbement ugyan, ám nem volt szelektív: regio- és sztereoizomerek elegye képződött (összességében jó termeléssel – 87 %), melyeket nem sikerült elválasztani egymástól. A termékek egymáshoz viszonyított mennyiségének és sztereoekémiájának becslése a nyersteimből készült felvétel alapján, más hasonló cikloadduktok spektrumával való összehasonlításával történt (129. ábra, 18. táblázat).



129. ábra

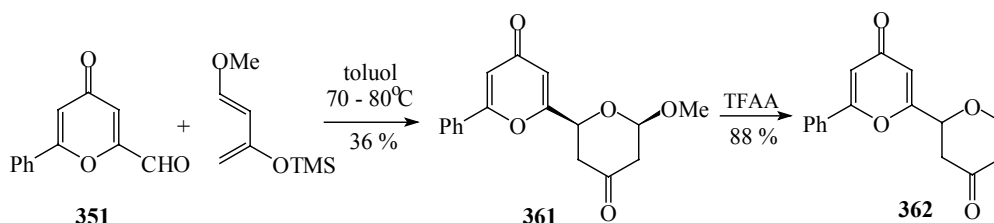
Izomer (arány)	δ (H-2)	δ (H-3)	δ (H-4a)	δ (H-5)	δ (H-12)
360a <i>syn-endo</i> (29)	6.16 s	-	5.71 d J 11.5 Hz	átfed.	5.25 s
360b <i>syn-exo</i> (4)	6.22 s	-	5.87 J 5 Hz	átfed.	5.30 s
360c <i>syn-endo</i> (19)	-	6.28 s	-	4.26 s	4.37 d J 6 Hz

18. táblázat A **360a-c** cikloadduktok szerkezetének meghatározásához felhasznált NMR-adatok

Végül, de nem utolsósorban külön szükséges szólni a 6-fenil-4-oxo-4*H*-pirán-2-karbaldehiddel (**351**) végzett cikloaddíciós reakciókról: meglepetésünkre, az analóg

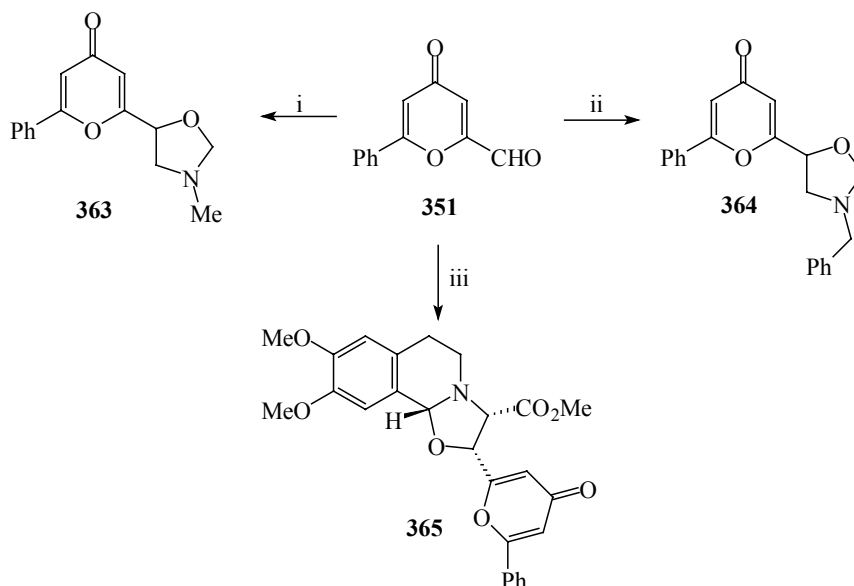
benzpiránonoknál³⁵¹ tapasztaltakkal ellentétben a **351** molekulának aldehid C=O kettős kötése minden esetben reaktívabbnak bizonyult a cikloaddíciókban, mint a C=C kettős kötés.

Az előkísérletek során Danishefsky-diénnel szemben a pirán-aldehid heterodienofilként viselkedve a **361** bisz-piranilketont adta termékként, melyből a metoxi- és trimetilszilil-csoportokat eltávolítva egy lépésben egy dihidropirán származékhoz (**362**) jutottunk (130. ábra).



130. ábra

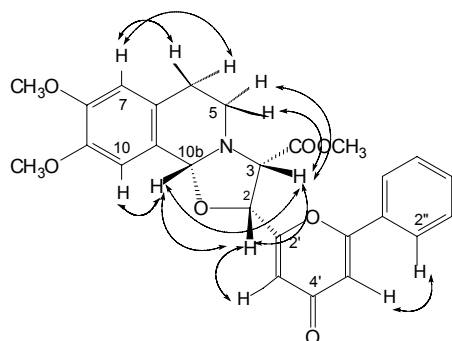
Három különböző azometin-iliddel reagáltatva **351** aldehidet újabb oxazolidin származékokat tudtunk izolálni. A **351** aldehid, paraformaldehid és szarkozin keverékét toluolban forralva **363** cikloaddukt keletkezett közepes termeléssel, mely különös jelentőséggel bír, mivel 1,3-dipólok körében ilyen három komponensű, egylépéses, aldehidekre történő cikloaddíciós folyamatot még nem írtak le. E megfigyelés hasznosításáról a 3.1.3.1. fejezetben számolok be részletesen. A deszililezéses úton előállított hasonló szerkezetű **25** ilid szintén közepes termeléssel adta **364** cikloadduktot (131. ábra).



131. ábra Reagensok és körülmények: i. szarkozin, $(\text{CH}_2\text{O})_n$, toluol, reflux (47 %); ii. $\text{MeOCH}_2\text{N}(\text{Bn})$, CH_2SiMe_3 (**23**), toluol, TFAA, r.t. (49 %); iii. **92**, Et_3N , MeOH, r.t. (44 %);

A **92** izokinoliniumsóból származó azometin-iliddel való reakcióban, közepes termeléssel egy sztereoizomer cikloaddukt (**365**) keletkezett. E heterociklus szerkezetét újra

2D-NMR-es módszerekkel derítettük fel. A protonok jelhozzárendelését és relatív térállásuk meghatározását lehetővé tevő NOESY kapcsolatokat az 132. ábrán ábrázoltam és a 19. táblázatban foglaltam össze. Ilyen típusú azometin-ilidek cikloaddíciós reakcióiban eddig csak $C=C$ ¹⁶⁹ és $C=N$ ³⁵⁶ kettőskötés szerepelt dipolarofilként.



132. ábra

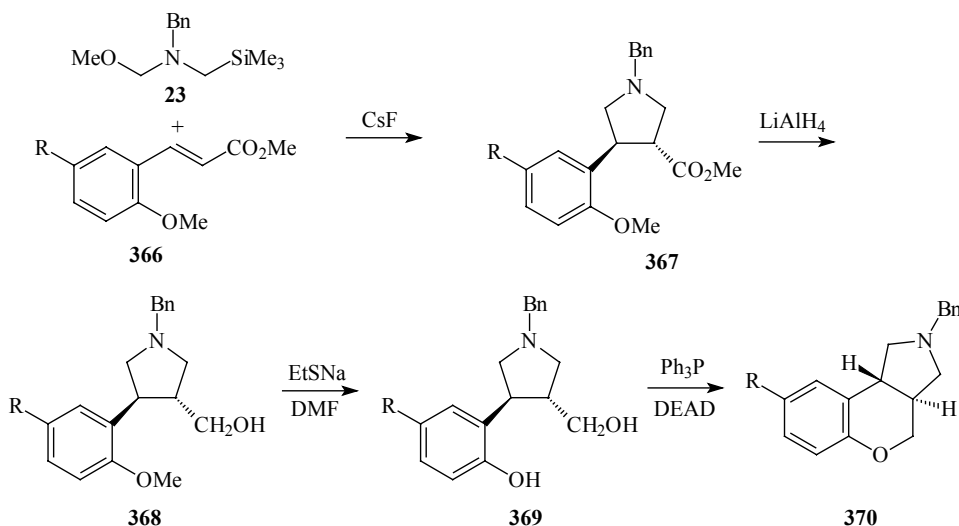
365	δH	NOESY
H-3	4.07 d ⁺	H-2; H ₂ -5; H-10b
H-2	5.01 d ⁺	H-3; H-10b; H-3'
H-10b	5.61 s	H-2, H-3, H-10
H-3'	6.54 s	H-2
H-7	6.66 s	H-6
H-5'	6.73 s	H-2'', 6''
H-10	6.90 s	H-10b
H-2'', 6''	7.47 m	H-5'

⁺ Csatolási állandó: $J_{2,3}=5.0\text{Hz}$

19. táblázat

3.1.2.4. Azometin-ilidek cikloaddíciója 3-nitrokromén származékokra [39,48]

A közelmúltban a Servier kutatói szelektív és hatásos dopamin D₃ receptor antagonisták után kutatva számos új benzopirano[3,4-c]pirrolidin származékot szintetizáltak és teszteltek. E vegyületeket 2-metoxi-fahéjsav származékokból (**366**) 1,3-dipoláris cikloaddíciót követő intramolekuláris Mitsunobu-reakcióval állították elő (133. ábra). Az előállított alapvegyületekből (**370**, R = H, F, Cl, Br, OMe, CN) a pirrolidingyűrűn található benzil-csoport eltávolítását követően, redukív alkilezéssel további származékokat készítettek.³⁵⁷



133. ábra A Servier eljárása benzopirano[3,4-c]pirrolidin származékok előállítására

Korábban ugyanez a kutatócsoport tromboxán A₂/prostaglandin H₂ receptor antagonisták után kutatva, szintézis-intermedierként előállított hasonló szerkezetű vegyületeket (**372**), akkor kumarin (**371**) és a deszililezéses úton előállított, **25** nemstabilizált azometin-ilid reakciójában (134. ábra).³⁵⁸



134. ábra

Mivel a szakirodalomban meglehetősen kevés adat található a kromén, illetve a kumarin származékok cikloaddíciós reakcióiról,³⁵⁹ továbbá az eddig leírt, azometin-ilidek segítségével könnyen előállítható benzopirano[3,4-*c*]pirrolidin származékok ígéretes biológiai aktivitást mutattak, elhatároztuk, hogy kroménokból különböző azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióival további származékokat állítunk elő (135. ábra).



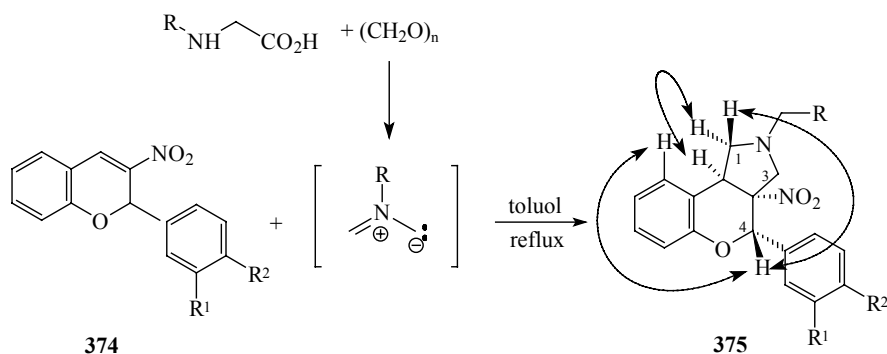
135. ábra Retroszintetikus terv benzopirano[3,4-*c*]pirrolidin származékok előállítására

A cikloaddíciós kísérletekben dipolarofilként használandó 3-nitrokroméneket (**374**) *Yao és munkatársai* oldószert nem alkalmazó módszerének kis módosításával állítottuk elő (136. ábra).³⁶⁰⁻¹



136. ábra

Az első cikloadíciós kísérletek során a legegyszerűbb szerkezetű, nemstabilizált azometin-ilideket alkalmaztuk dipólként. Ezeket szarkozin vagy *N*-benzil-glicin és paraformaldehid reakciójában állítottuk elő a megfelelő dipolarofil jelenlétében a dekarboxilezéses azometin-ilid előállítási módszerrel. Az összes 3-nitrokromén (**374a-e**) az alkalmazott reakciókörülmények között könnyen reagált a képződő azometin-iliddel jó termeléssel adva a várt 3*a*-nitro-4-aril-benzopirano[3,4-*c*]pirrolidin származékokat (**375**) (137. ábra). Az eredményeket a 20. táblázatban foglaltam össze.



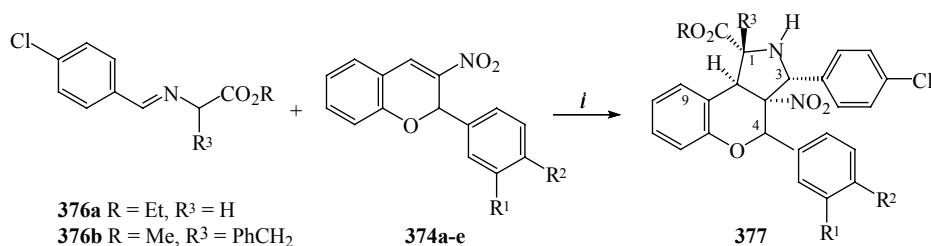
137. ábra

	R^1	R^2	Kiindulási anyag	R	Termék	Reakcióidő (h)	Termelés (%)
1.	H	H	374a	Me	375a	3	93
2.	H	H	374a	Bn	375b	5	72
3.	H	MeO	374b	Me	375c	5	94
4.	H	MeO	374b	Bn	375d	5	85
5.	H	Cl	374c	Me	375e	5	89
6.	H	Cl	374c	Bn	375f	5	83
7.	MeO	MeO	374d	Me	375g	12	75
8.	MeO	MeO	374d	Bn	375h	16	68
9.	NO ₂	H	374e	Me	375i	1	84
10.	NO ₂	H	374e	Bn	375j	1	79

20. táblázat

Az egyes reakciók lejátszódásához szükséges időadatok jól tükrözik, hogy a 3-nitrokromének (**374**) 2-es pozíciójában található aromás gyűrű helyettesítőinek nem várt hatása van a reakcióban résztvevő kettőskötés reaktivitására. Az elektronszívó hatású szubsztituensek egyértelműen gyorsítják, míg az elektronszállók egyértelműen lassítják a reakciót. Az így kapott vegyületek szerkezetét, NMR spektroszkópiás módszerekkel derítettük fel elsősorban ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC és HMQC kísérletek segítségével. A sztereokémiai viszonyok meghatározásában $^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ n.O.e. kísérletek voltak segítségünkre. A legfontosabb, mért effektusokat a 137. ábrán nyilakkal tüntettem fel.

A következő kísérletsorozatban a 3-nitrokroméneket (**374**) glicinilészter vagy fenilalanin-metilészterből előállítható Schiff-bázisokból (**376**) előállítható dipólokkal reagáltattuk. A reakciót szobahőmérsékleten végrehajtva várt **377** benzopirano[3,4-*c*]pirrolidinek képződtek 60-77 %-os termeléssel. (138. ábra, 21. táblázat). Az egyes cikloadduktok szerkezetigazolás szempontjából legfontosabb NMR-adatait egy-egy példán bemutatva a 22. és 23. táblázatokban gyűjtöttem össze.

138. ábra Reagensek és körülmények: *i.* AgOAc, Et₃N, toluol, r.t.

	R^1	R^2	R	Kiindulási anyag	R^3	Termék	Termelés (%)
1.	H	H	Et	374a	H	377a	72
2.	H	H	Me	374a	PhCH ₂	377b	75
3.	H	MeO	Et	374b	H	377c	60
4.	H	MeO	Me	374b	PhCH ₂	377d	65
5.	H	Cl	Et	374c	H	377e	70
6.	H	Cl	Me	374c	PhCH ₂	377f	72
7.	MeO	MeO	Et	374d	H	377g	61
8.	MeO	MeO	Me	374d	PhCH ₂	377h	62
9.	NO ₂	H	Et	374e	H	377i	77
10.	NO ₂	H	Me	374e	PhCH ₂	377j	75

21. táblázat

377c	δ H	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ n.O.e	δ C	HMOC
1	4,12, brs	H-9, H-4, H-3, H-9b, OCH ₂ , H-3	68,3	H-9b
3	4,94, d ^a	H-4, H-1, Ar ³ -2' és 6'H	69,4	Ar ³ -2' és 6'H, H-4
3a	-		96,6	H-3, H-4, H-9b
4	5,49, s	Ar ³ -2' és 6'H, Ar ⁴ -2' és 6'H, H-9b	75,2	Ar ⁴ -2' és 6'H, H-9b
9b	4,79 d ^b	H-9, Ar ³ -2' és 6'H, Ar ⁴ -2' és 6'H, H-1	45,6	H-9, H-4, H-1

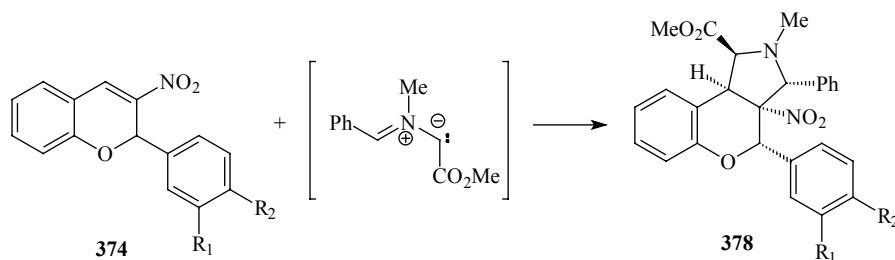
^a $J = 7.4$ Hz; ^b $J = 3.8$ Hz;22. táblázat A **377c** vegyület szerkezetfelderítés szempontjából fontos NMR adatai

377f	δ H	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ n.O.e.	δ C	HMOC
1	-		72,2	CH ₂ , H-9b, H-2
2 (NH)	2,94 d ^a	Ar ³ -2' és 6'H, Bn-2' és 6'H, H-3, H-9b	-	-
3 ^b	5,09 d ^a	H-9, Ar ³ -2' és 6'H, Ar ⁴ -2' és 6'H, H-4, OMe, H-2, β -CH ₂	67,4	Ar ³ -2', 6'H, H-4, H-9b
3a	-		98,5	H-4, H-3, H-2, H-9b.
4	5,55 s	Ar ³ -2' és 6'H, Ar ⁴ -2' és 6'H, H-3, β -CH ₂ ; H-6	77,0	Ar ⁴ -2' és 6'H, H-9b
CH ₂ - α	2,81 d ^b	H-9, Bn-2', 6'H, OMe, β -CH ₂		
CH ₂ - β	2,37 d ^b	Bn-2', 6'H, H-4, H-3, H-9b, OMe, α -CH ₂	42,2	H-9b
9b ^b	5,10 s	H-9, Ar ³ -2', 6'H, Ar ⁴ -2' és 6'H, H-4 OMe, H-2, β -CH ₂	49,8	H-9, H-4

^a $J = 7,8$ Hz; ^b $J = 13,7$ Hz;23. táblázat A **377f** vegyület szerkezetfelderítés szempontjából fontos NMR adatai

A következő kísérletek során a szarkozin metilészteréből és benzaldehidből előállítható azometin-ilidek cikloaddíciós reakcióit vizsgáltuk. A reakciót minden esetben toluol forráshőmérsékletén hajtottuk végre és újra a kromén (**374**) 2-es helyzetében található aromás gyűrűn található helyettesítők minőségétől függően 24-37 óra alatt lejátszódott, a várt benzopirano[3,4-c]-pirrolidineket (**378**) adva termékként (139. ábra). A reakcióban keletkező vizet minden esetben vízleválasztó feltét segítségével távolítottuk el. A reakció feldolgozását követően átkristályosítás után tiszta cikloadduktokat kaptunk egy diasztereomerként, közepes termeléssel. Az anyalúgból az izolált termék mellett több más anyag is kimutatható volt vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat segítségével, ezeket azonban nem sikerült tisztán

elkülöníteni. Ez feltehetően a főtermékként izolált cikloaddukt kisebb mennyiségben keletkezett diasztereomerjeit is tartalmazta.



139. ábra

	R^1	R^2	Kiinduló anyag	Termék	Reakció idő (h)	Termelés (%)
1.	H	H	374a	378a	24	58
2.	H	Cl	374c	378b	32	63
3.	MeO	MeO	374d	378c	37	52

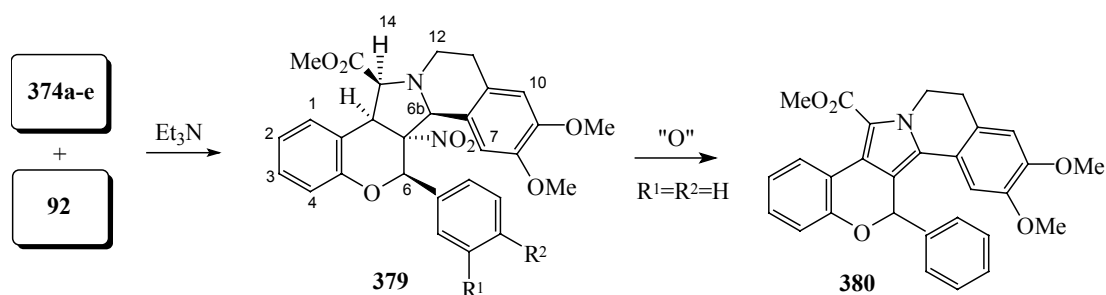
24. táblázat

A kapott termékek szerkezetét és térszerkezetét NMR spektroszkópiás módszerekkel derítettük fel, melynek eredményeképpen megállapítható volt, hogy a várt *anti-endo* termék keletkezett fő termékként. A részletesen vizsgált cikloaddukt (**378a**) legfontosabb adatait a 7. táblázatban foglaltam össze.

	δH	$^1H\{^1H\}$ n.O.e. kapcsolatok	δC	HMQC korreláció
1	3,88 d	H-3, H-9b, NMe;	73,3	H-9b, H-9a, NMe;
3	3,85 s	H-1, H-4, NMe, Ph ³ -2' és 6'H;	81,8	H-3a, H-4, NMe;
3a	-	-	95,6	H-3, H-4, H-9b;
4	5,16 s	H-3, Ph ⁴ -2' és 6'H, Ph ³ -2' és 6'H;	76,8	H-3, Ph ⁴ -2' és 6'H,
9b	5,02 s	H-1, Ph ⁴ -2' és 6'H, H-9;	43,1	H-9, H-4, H-2;

25. táblázat Jellemző 1H - és ^{13}C -NMR eltolódások, H-H csatolások és n.O.e. valamint HMQC kapcsolatok a **378a** vegyületben

Végül, de nem utolsósorban a **92** izokinolinium só dehidrohalogénezésével nyerhető azometin-ilidek cikloaddíciós reakcióit vizsgáltuk 3-nitro-kromén (**374**) dipolarofilekkel. Minden esetben egy diasztereomert (**379**) izoláltunk jó termeléssel. Azonban már az első kísérletek során feltűnt hogy levegő jelenlétében – amely az eddig vizsgált cikloaddíciós reakciók során semmilyen problémát nem jelentett – a képződött cikloadduktok hamar bomlásnak indultak és rövid idő alatt, fő tömegben **380** pirrol származékká alakultak. E felismerést követően ezen vegyületek előállítását levegő kizárása mellett végeztük a továbbiakban (140. ábra).



140. ábra

	R^1	R^2	Kiindulása anyag	Termék	Termelés (%)
1.	H	H	374a	379a	92
2.	H	MeO	374b	379b	95
3.	MeO	MeO	374d	379d	93

26. táblázat

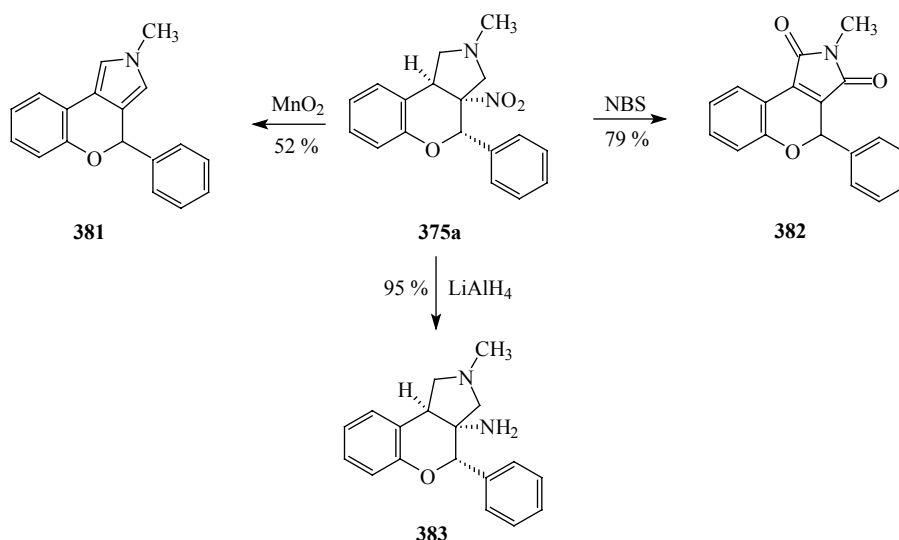
A képződött cikloadduktok szerkezetének felderítése újra csak NMR-s módszerek segítségével volt lehetséges. A n.O.e. kísérletek egyértelműen igazolták, hogy a 6, 6b, 14, 14a protonok egymáshoz képest *cisz*-helyzetet foglalnak el. A **379b** vegyület legfontosabb adatait a 27. táblázatban foglaltam össze.

	δ H	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ n.O.e	δ C	HMQC
6	5,77, s	$\text{Ar}^{6-2'}$ és 6'H, H-7, H-6b, H-14, H-14a	75,8	$\text{Ar}^{6-2'}$ és 6'H, H-6b
6a	-	-	90,4	H-6b
6b	4,86, s	H-7, H-6, H-14, H-14a, H-12 α ,	65,7	H-7, H-12, H-14,
7	6,10, s	H-6, H-6b, 8-OMe	109,8	H-6b
14	4,11, d ^a	-	67,7	H-12, H-14a
14a	4,12, d ^a	-	47,2	H-1, H-14

^a $J = 11,3$ Hz;

27. táblázat A **379b** vegyület szerkezetfelderítés szempontjából fontos NMR adatai

Néhány kísérletet végeztünk a cikloadduktok egyszerű kémiai átalakítási lehetőségeinek vizsgálatára. Ennek során azt találtuk, hogy a **375a** cikloaddukt aktivált mangán-dioxiddal forró tetrahydrofuranban egy pirrol származékot (**381**), míg *N*-bróm-szukcinimiddal kloroformban egy érdekes maleimid származékot (**382**) ad termékként. Reduktív körülmények között a nitrocsoport átalakulása figyelhető meg (141. ábra).



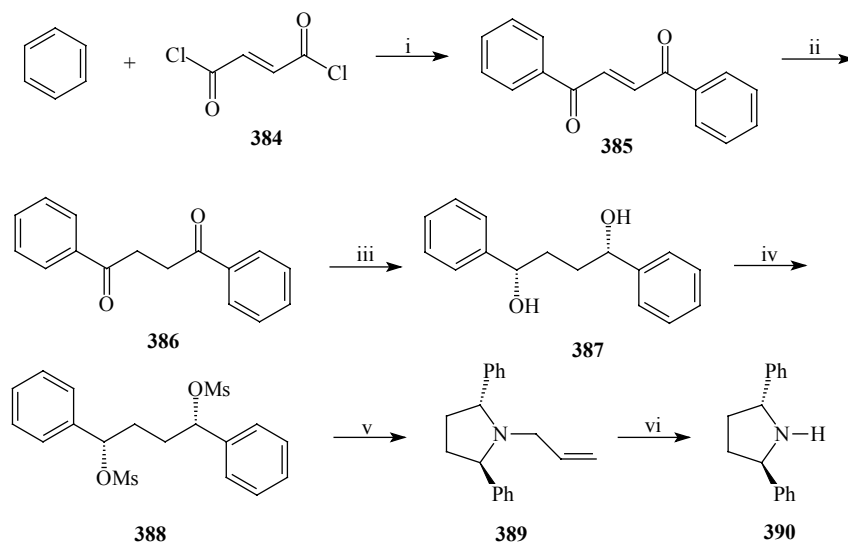
141. ábra

3.1.2.5. Poliszubsztituált pirrolidin-származékok enantioszelektív szintézise [33, 41]

Az 1,3-dipoláris cikloaddíciót mint kulcslépést felhasználva kísérleteket folytattunk pirrolidin származékok enantioszelektív előállítása céljából. Ennek megvalósítására alapvetően három lehetőség kínálkozik:³⁶²⁻³ a) királis dipól, b) királis dipolarofil, c) királis katalizátor felhasználásával. Közülük mi a királis dipolarofil alkalmazását kezdtük vizsgálni. Későbbi kutatásaink során kísérletek kezdtünk királis katalizátornak alkalmas, optikailag aktív komplexképző ligandumok előállítására is [51, 53, 55].

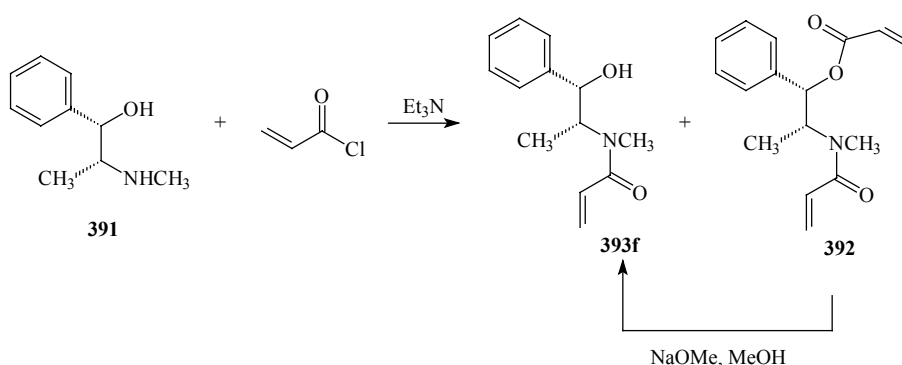
A királis akrilsavészterek és amidok már széleskörű alkalmazást nyertek aszimmetrikus Diels-Alder reakciókban, mint dienofilek.³⁶⁴⁻⁶ Sokkal kevesebb a példa hasonló aszimmetrikus indukcióra az 1,3-dipoláris cikloaddíciók körében. Eddig a figyelem elsősorban mentil-észterekre összpontosult,^{105,282,367-8} de találkozhatunk még kámforszultám,³⁶⁹⁻³⁷¹ biciklusos laktám³⁷²⁻³ és *p*-toluolszulfonil³⁷⁴⁻⁵ típusú irányítócsoportokkal is. Viszont csak szórványos példákat ismerünk királis akrilsavamidok ilyen irányú felhasználására.³⁷⁶⁻⁸

Ezért mi a könnyen hozzáférhető α -fenil-etilamin mellett a C₂-kiralitással rendelkező 2,5-difenil-pirrolidin (**390**) akrilamidjával kezdtünk kísérletezni. Ez utóbbit *Chong és munkatársai* módszerével³⁷⁹⁻⁸⁰ állítottuk elő hat lépésben benzolból kiindulva. A Friedel-Crafts reakció és a kettőskötés redukcióját³⁸¹ követően a szintézis kulcslépése a két ketoncsoport enantioszelektív redukciója (-)-Ipc₂BCl segítségével. A szintézis végén az allil-csoport eltávolítása frissen előállított Wilkinson-katalizátor jelenlétében lehetséges. A 6 lépésre nézve a hozam mintegy 10 % körüli (142. ábra).



142 ábra Reagensok és körülmények: i. AlCl_3 ; ii. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, EtOH , H_2O ; iii. $(-)\text{-Ipc}_2\text{BCl}$, THF , -78°C ; iv. MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; v. $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{NH}_2$; vi. $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$, CH_3CN , H_2O ;

A királis savamidokat (**393**) akrilsav-kloriddal történő acilezéssel kaptuk meg, minden esetben gyakorlatilag kvantitatív termeléssel. További, kereskedelmi úton hozzáférhető királis aminokat is kipróbáltunk irányító csoportként, mint az (R,R) -bisz- α -fenil-etilamin, (S) -(-)-2-(difenilmetil)-pirrolidin és az $(1R,2S)$ -(-)-efedrin (**391**). Az első kettőből a királis savamidokat (**393c** és **393e**) szintén akrilsavkloriddal történő acilezéssel kaptuk meg, míg az efedrin egyszerű acilezése akrilsavklorid segítségével az N -acilezett (**393f**) és az N,O -diacilezett termék (**392**) keverékét adja (az észter ugyan szelektíven hidrolizálható de a keletkező termék minősége és mennyisége nem megfelelő).³⁸² Ezért akrilsavból klórhangyasav etilészter segítségével vegyes anhidridet készítettünk, amely szelektíven a nitrogénen acilezve, a kívánt terméket (**393f**) adta jó termeléssel (143. ábra).



143. ábra

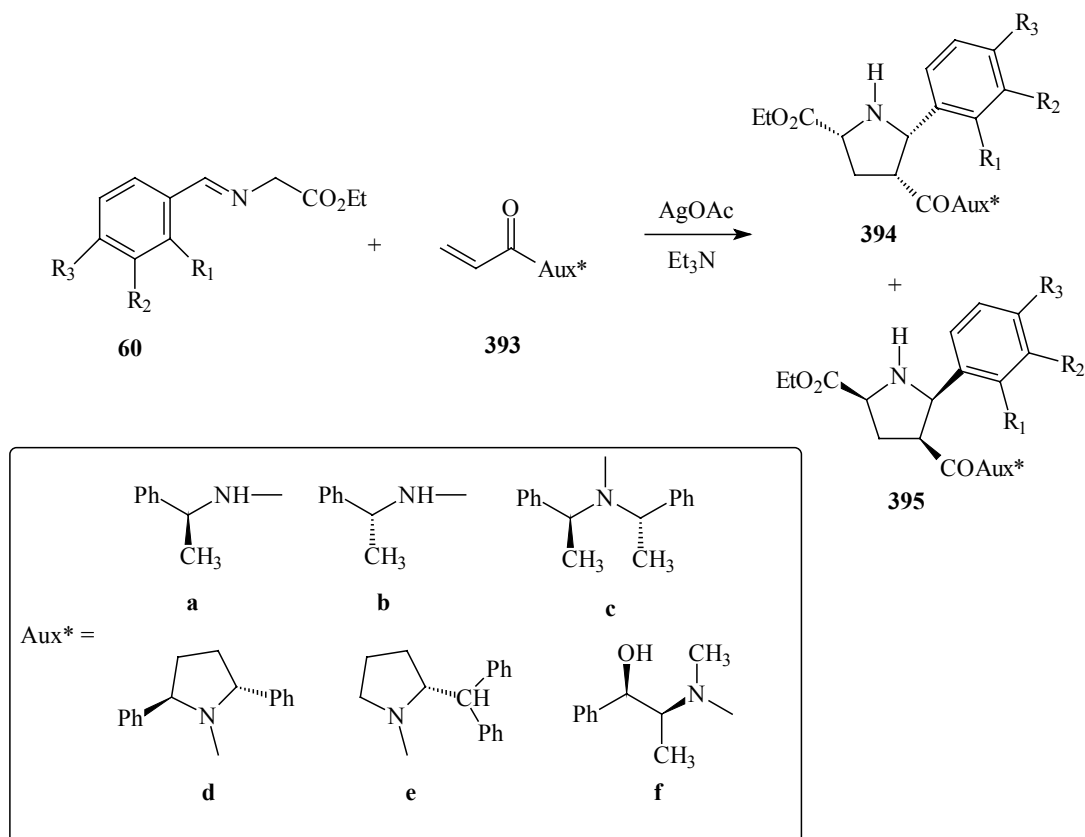
A következő lépésben az így kapott dipolarofileket (**393a-f**) azometin-ilidekkel vittük 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióba. A dipólokat az N -metallálós módszerrel (2.1.5. fejezet) a megfelelő aromás aldehidek glicin-etilészterrel képzett Schiff-bázisából (**60**) állítottuk elő szobahőmérsékleten, száraz toluolban. A korábbi elméleti és gyakorlati tapasztalatokkal egyezésben a metallo-azometin-ilid cikloaddíciója regio- és sztereoszелеktív

módon a várt *syn-endo* cikloadduktokat (**394** és **395**) eredményezte (144. ábra), de a diasztereoszelektivitás a királis ligandoktól függően gyakran teljesen eltérő volt.

A 28. táblázat adataiból jól látható, hogy az α -fenil-etilaminokból származó akrilamidok (**393a** és **393b**) csak mérsékelt diasztereoszelektivitással reagáltak, csakúgy mint az (*R,R*)-*bisz*- α -fenil-etilaminból származó savamid (**393c**), azaz újabb királis centrum bevezetése nem hozott értékelhető javulást. Ezzel ellentétben - az ugyancsak C₂-szimmetriával rendelkező - 2,5-*transz*-difenil-pirrolidin amidja (**393d**) minden esetben diasztereoszelektíven reagált az észterstabilizált azometin-ilidekkel. Ezt megközelítő jó eredmény volt elérhető az (*S*)-(-)-2-(difenilmetil)-pirrolidin királis irányítócsoporthoz jelenlétében is. Ez utóbbi két anyag egyetlen hátrányos tulajdonsága a magas ár.

Igen jó eredményt értünk el az (-)-efedrinből előállított királis dipolarofíllal (**393f**). Egy eset kivételével mindig kitűnő diasztereoszelektivitást adott és a kapott termékek kitűnően kristályosodtak. A cikloaddíciós reakciók során azokban az esetekben amikor *p*-nitrobenzaldehydből készített Schiff-bázisokat használtuk kiindulóanyagként, az alkalmazott körülmények között kis mennyiségben mindig képződött melléktermékként a 3.2.1.1. fejezetben ismertetendő dehidroaminosav is.

Az előállított optikailag aktív pirrolidin származékok abszolút konfigurációjának meghatározása két cikloaddukt (**395a₁** és **394c₁**) röntgenkristallográfiás felvételén alapult. (145. és 146. ábra).

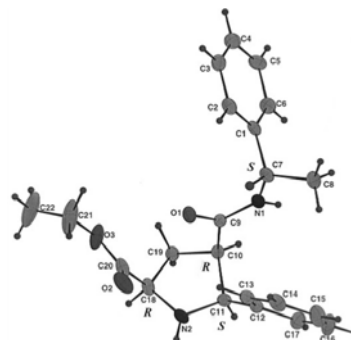
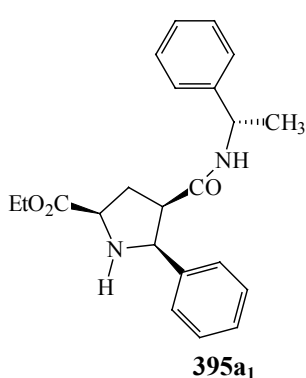


144. ábra

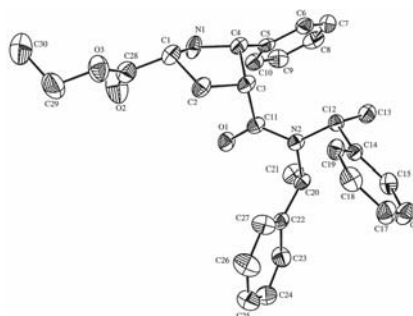
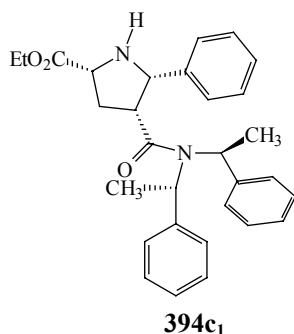
	akrilamid	R_1	R_2	R_3	termékek	reakció idő	(%)	arány (394:395)
1	393a	H	H	H	394a ₁ ^{\$} , 395a ₁ ^{\$}	48 h	77 [#]	1.8 : 1
2	393b	H	H	H	394b ₁ ^{\$} , 395b ₁ ^{\$}	48 h	74 [#]	1 : 1.8
3	393b	Cl	H	Cl	394b ₂ , 395b ₂	36 h	70 [#]	1 : 1.5
4	393b	H	H	NO ₂	394b ₃ ^{\$} , 395b ₃ ^{\$}	24 h	82 [#]	1 : 1
5	393b	H	MeO	MeO	394b ₄ , 395b ₄	24 h	71 [#]	1 : 1.2
6	393c	H	H	H	394c ₁ , 395c ₁	36 h	65 [#]	1 : 1
7	393c	Cl	H	Cl	394c ₂ , 395c ₂	80 h	51 [#]	1 : 2
8	393c	H	H	NO ₂	394c ₃ , 395c ₃	24 h	67 [#]	1 : 1.7
9	393d	H	H	H	394d ₁ , 395d ₁	24 h	78*	1 : 0
10	393d	Cl	H	Cl	394d ₂ , 395d ₂	48 h	66 [#]	1 : 0
11	393d	H	H	NO ₂	394d ₃ , 395d ₃	24 h	85*	1 : 0
12	393e	H	H	H	394e ₁ , 395e ₁	48 h	55 [#]	95 : 5
13	393f	H	H	H	394f ₁ , 395f ₁	24 h	76*	1 : 0
14	393f	Cl	H	Cl	394f ₂ , 395f ₂	48 h	57*	10 : 1
15	393f	H	H	NO ₂	394f ₃ , 395f ₃	12 h	27 ^{&}	1 : 1
16	393f	H	MeO	MeO	394f ₄ , 395f ₄	24 h	81*	1 : 0

*átkristályosítást követően; [#] oszlopkromatográfiás tisztítás után; ^{\$}homokirális cikloaddukt nyerhető átkristályosítás után & komplex termékegye képződött, a termelés az oszlopkromatográfiás tisztítást követő átkristályosítás után kapott anyagmennyiségre vonatkozik.

28. táblázat

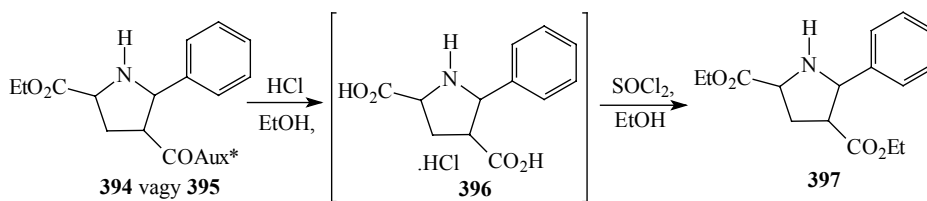


145. ábra



146. ábra

Ezt követően, az így bizonyított térszerkezetű molekulákat sósavval hidrolizáltuk, majd a kapott aminosav származékokat (396) észterestítettük (147. ábra). A kapott prolin származékok (397) forgatását később az ismeretlen konfigurációjú vegyületekből azonos körülmények mellett nyert termékekével összehasonlítva, abszolút konfigurációjuk is megadható volt.



147. ábra

3.1.3. Dipoláris cikloaddíción alapuló három komponensű – egyedényes („one-pot”) reakciók

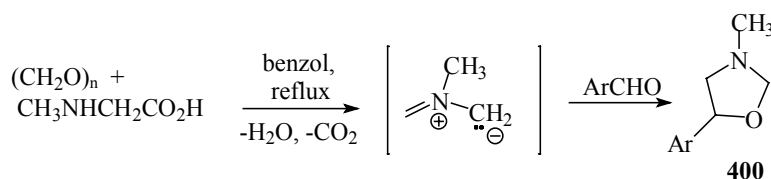
3.1.3.1. Oxazolidinek és 1-aril-2-dimetilamino-etanolok szintézise [24]

A 4*H*-pirán-4-on származékok körében végzett vizsgálatok során egy *N*-metil-oxazolin származék (**363**) képződését figyeltük meg, amikor paraformaldehidet, szarkozint és egy aldehyd-funkciót tartalmazó piránt (**351**) reagáltattunk forró toluolban (lásd 131. ábra). Az a tény, hogy aldehidek C=O kettőskötése is szerepelhet dipolarofilként (még gyakrabban dienofilként) cikloaddíciós reakciókban nem újdonság. Azonban az azometin-ilidek körében eddig csak kevésbé hasznosultak, mert csak olyan esetek ismertek, ahol ugyanaz az aldehyd volt az ilidképző és a dipolarofil is.^{55,383-4} Ezt a szintetikus szempontból kényelmetlen helyzetet csak a reagáltatni kívánt azometin-ilid valamilyen stabilis prekursorának előállításával sikerült elkerülni.^{62,385}

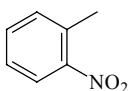
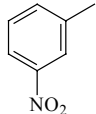
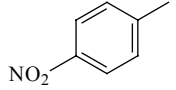
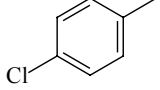
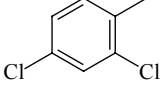
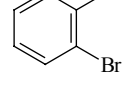
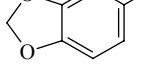
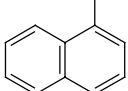


Mi e probléma kiküszöbölésére egy egyszerű megoldást találtunk. Tapasztalataink szerint ha a paraformaldehid és szarkozin reakcióján alapuló dekarboxilezéses azometin-ilid képzést aromás aldehidek jelenlétében végezzük akkor 5-aril-3-metil-oxazolinok (**400**) egész sora állítható elő egy három komponensű, egyedényes eljárásban (150. ábra, 29. táblázat).

Az így kapott cikloadduktokat hasznos szintetikus intermedierek lehetnek, pl. nátrium-bórhidriddel redukálva 1-aril-2-dimetilamino-etanolokká alakíthatók (151. ábra, 30. táblázat).

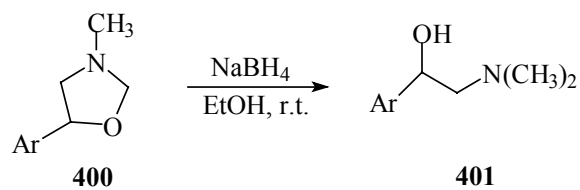
Az 1-aril-2-dimetilamino-etanolok (**401**) sokféle biológiai aktivitása ismert.³⁸⁶⁻⁸ Előállításuk általában többlépéses eljárást igényel olyan, nem mindig egyszerűen hozzáférhető intermedierek felhasználásával, mint dimetilamino-ketonok,³⁸⁹⁻⁹³ vicinális hidroxí-halogenidek,³⁹⁴⁻⁵ oxiránok,³⁹⁶ vagy α -ketoacetamidok,³⁹⁷⁻⁸ melyeknél az általunk talált eljárás mind kivitelezhetőségét, mind az alkalmazott reagensek árát tekintve sokkal előnyösebbnek mondható.



150. ábra

	Kiindulási aldehid (Ar =)	Reakció idő (óra)	Termék	Termelés
1		1	400a	95 %
2		1	400b	98 %
3		1	400c	92 %
4		2	400d	87 %
5		3	400e	91 %
6		3	400f	86 %
7		15	400g	58 %
8		5	400h	72 %
9		3	400i	77 %
10		2	400j	87 %

29. táblázat



151. ábra

	Kiindulási anyag	Reakció idő (h)	Termék	Termelés
1	400a	1	401a	87 %
2	400b	1	401b	93 %
3	400c	1.5	401c	94 %
4	400d	0.5	401d	91 %
5	400e	1	401e	93 %
6	400f	1	401f	95 %
7	400g	1	401g	88 %
8	400h	2	401h	90 %
9	400j	2	401j	90 %

30. táblázat

3.1.3.2. Pirrolo[2,1-*a*]izokinolinok előállítása 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióval [42]

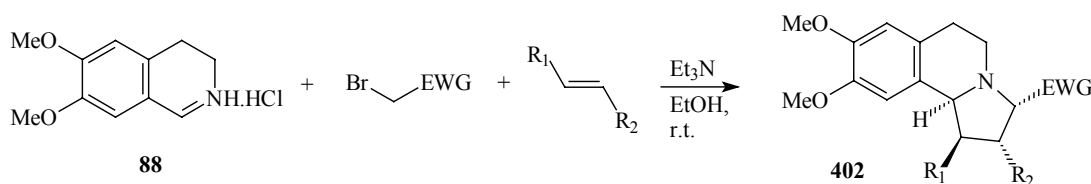
A dihidroizokinolinium sókból származó azometin-ilidek cikloaddíciós reakcióit régóta tanulmányozzák a tanszéki akadémiai kutatócsoportban. Még a nyolcvanas évek elején számos cikloadduktot állítottak elő és azok konfigurációs és konformációs viszonyait felderítették.^{6,168-171}

E reakciók mindegyikében az azometin-ilid prekursoraként egy kvaterner só szerepel (pl. **92**), melyet a megfelelő dihidroizokinolinból állítottak elő. Ez két lépésben történik, először fel kell szabadítani a sójából a dihidroizokinolin bázist, majd ezt az alkilezőszer csakély feleslegével reagáltatni. A kapott termék általában jó termeléssel keletkezik, de gyakran higroszkópos, nehezen kezelhető anyag.


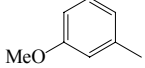
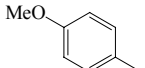
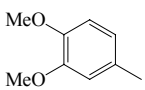
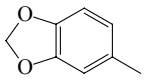
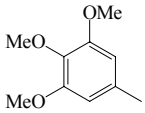
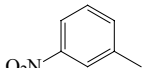


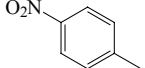

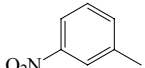
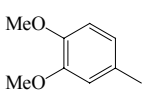
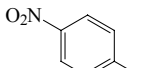
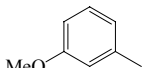
E cikloaddíciós reakciók használhatóságát növelendő, az új heterociklusos vegyületek előállításához szükséges lépésszám csökkentése érdekében azt terveztük, hogy az ilyen típusú reakciókat megpróbáljuk „egyedényes” („one pot”) módszerrel végrehajtani, ugyanis ennek lehetősége meglehetősen kézenfekvő. Valószínűnek látszott, hogy a három lépést – bázis felszabadítása, kvaternerezés, cikloaddíció – egy lombikban is végre lehet hajtani, amely számos előnyt kínál:

- 1) az első két lépés oldószere megtakarítható,
- 2) nincs veszteség a bázis felszabadítása során,
- 3) a kvaterner só izolálásával és tárolásával kapcsolatos problémák megszűnnek,
- 4) kevesebb munkával hamarabb juthatunk a kívánt végtermékhez.

E tervnek megfelelően a 3,4-dimetoxi-6,7-dihidroizokinolin (**88**) hidroklorid sóját etanolban szuszpendáltuk, majd a megfelelő alkilezőszert és egy dipolarofilt adtunk hozzá. A reakció a trietilamin bázis hatására indult. Egy ekvivalens bázis a dihidroizokinolin bázis sóból történő felszabadításához, míg egy második ekvivalensnyi mennyiség a jelenlévő alkilezőszer hatására keletkező kvaterner só dehidrohalogénezéséhez volt szükséges (152. ábra). A termék (**402**) egyszerű szűréssel szinte minden esetben megfelelő tisztaságban izolálható volt. A kapott termelések meghaladták a három lépésben végrehajtott folyamatban kapott eredményeket (31. táblázat).

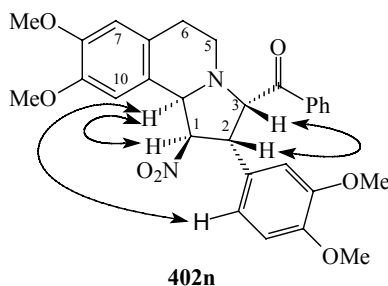


152. ábra

	<i>EWG</i>	<i>R₁</i>	<i>R₂</i>	<i>Termék</i>	<i>Termelés</i>
1.	CO ₂ Me	NO ₂		402a	87 %
2.	CO ₂ Me	NO ₂		402b	87 %
3.	CO ₂ Me	NO ₂		402c	92 %
4.	CO ₂ Me	NO ₂		402d	98 %
5.	CO ₂ Me	NO ₂		402e	97 %
6.	CO ₂ Me	NO ₂		402f	95 %
7.	CO ₂ Me	NO ₂		402g	95 %
8.	CO ₂ Me	NO ₂		402h	86 %
9.	CO ₂ Me	CO ₂ Et		402j	79 %
10.	CO ₂ Me	CO ₂ Et		402k	83 %
11.	PhCO	NO ₂		402l	93 %
12.	PhCO	NO ₂		402m	92 %
13.	PhCO	NO ₂		402n	98 %
14.	PhCO	CO ₂ Et		402o	86 %
15.	(4-Br-Ph)CO	NO ₂		402p	82 %

31. táblázat Az előállított **402** pirrolo[2,1-*a*]izokinolinok

A brómecetsav-észtert, mint alkilező komponenst használó és a táblázatban felsorolt cikloadduktok közül néhányat már Tanszékünkön korábban előállítottak, sztereokémiájukat behatóan tanulmányozták. Minden esetben az ilid *anti*-formájából levezethető *endo*-adduktokat lehetett izolálni. Mivel a fenacil-bromid még ilyen típusú reakciókban nem szerepelt és ilyen cikloadduktokat még nem ismerünk, egy kiragadott példán át (**402n**) bemutatom a cikloadduktok térszerkezetét amit NMR spektroszkópiás módszerekkel derítettünk fel (32. táblázat).



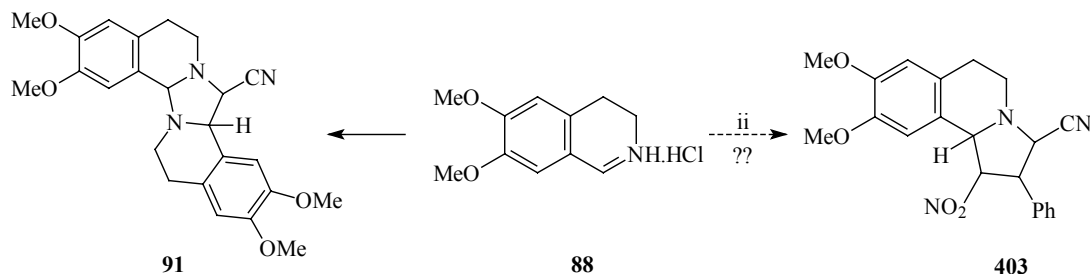
	δH	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ n.O.e kapcsolatok	δC	HMQC korreláció
H-1	5,70 dd*	H-10b, H-9, Ar ⁴ -6'H	95,5	H-2, H-3
H-2	4,41 dd**	H-3, H-6 _α , Ph-2' és 6'H, Ar ⁴ -2' és 6'H,	52,1	Ar ² -2'H, Ar ² -6'H, H-3
H-3	5,53 d	H-2, Ph-2' és 6'H	71,9	H-1, H-2, H-5 _α
H-5 _α	3,28 m			
H-5 _β	3,42 m		48,5	H-3, H-10b
H-6 _α	2,73 m			
H-6 _β	2,88		26,8	H-5 _α , H-7
H-7	6,62 s	8-OMe, H-6 _α , H-6 _β	111,3	H-6
H-10	6,56 s	9-OMe, H-10b, H-1	109,3	H-10b
H-10b	5,38 d	H-1, Ar ⁴ -2' és 6'H, H-9	63,9	H-1, H-3, H-10

* $J_{1,10b} = 7,3$ Hz $J_{1,2} = 3,9$ Hz; ** $J_{2,3} = 7,2$ Hz;

32. táblázat A **402n** vegyület szerkezetfelderítés szempontjából fontos NMR adatai

3.1.3.3. 1,4-Dipólok új reakciói [44]

Az előző fejezetben tárgyalt **402** pirrolo[2,1-*a*]kinolinok előállításra szolgáló „egyedényes” kísérleteink végzése közben merült fel bennünk, hogy a módszer alkalmas lehet egy régebbi, ebben a témakörben felmerült probléma kiküszöbölésére. Ugyanis amikor a brómcetsavészternél gyengébb alkilezőképességű halogeniddel próbáljuk kvaternerezni a dihidroizokinolint, akkor a reakció során a képződő kvaterner sőt a még jelenlévő dihidroizokinolin, mint bázis dehidrohalogénezi és a képződő azometin-ilid cikloaddíciós reakcióba lép a dihidroizokinolin C=N kettőskötésével (2.1.8. fejezet, 34. ábra). Azt reméltük, hogy ha az azometin-ilid képződése egy jó dipolarofil, mint például nitrosztirolok jelenlétében következik be, akkor a dipól az elektronban szegényebb kettőskötéssel fog reagálni.



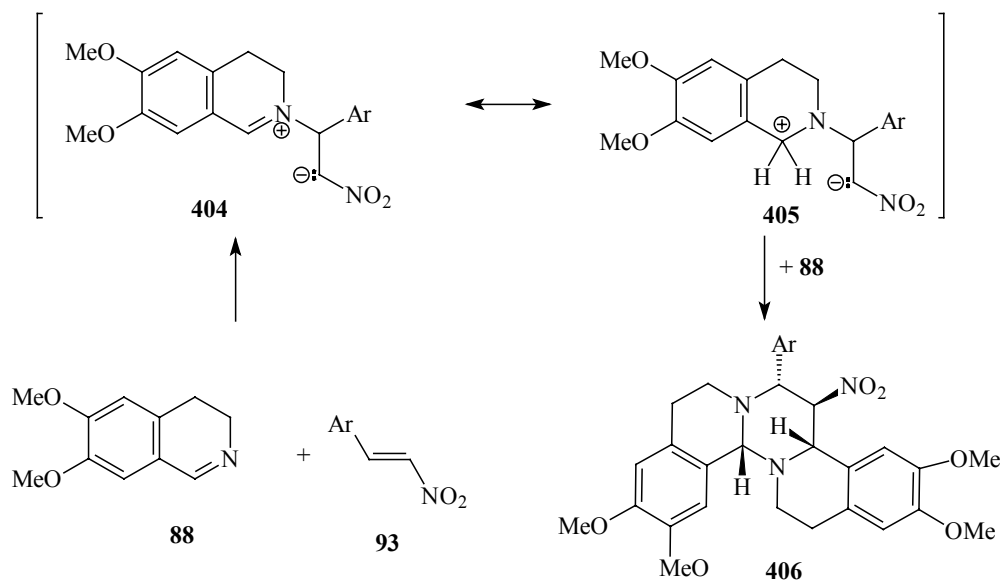
153. ábra

Első kísérletünk során, amikor is β-nitrosztirolt (**93**), 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin hidrokloridot (**88**) és klór-acetonitrilt etanolban trietilaminnal reagáltattunk a kapott termékről készült NMR-spektrumok azonnal elárulták, hogy egy dimer jellegű termék keletkezett, de ez


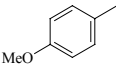
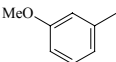
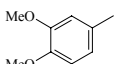
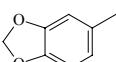
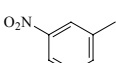
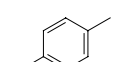



nem volt azonos a korábban már ismert **91** pentaciklussal. A termék szerkezetének teljes felderítését követően világossá vált, hogy a klór-acetonitril nem vesz részt a reakcióban: a **88** izokinolin adicionálódik a β -nitrosztírolra (**93**) egy 1,4-dipólt képezve, amely dipoláris cikloaddícióban reagál a **88** izokinolin C=N kettőskötésével (154. ábra). A reakciót további nitroetilén származékokkal (**93**) is elvégezve, kivétel nélkül jó termeléssel, sztereoselektív módon kaptuk meg a megfelelő izokino[1',2':2,3]pirimido[6,1-*a*]izokinolinokat (**406**) (33. táblázat).

Az egyik cikloaddukt (**406a**) szerkezetigazolás szempontjából legfontosabb NMR-adatait a 34. táblázatban gyűjtöttem össze. E pentaciklusok proton NMR-spektrumainak közös sajátossága, hogy a 6-os helyzetben található arilcsoport jelei – feltehetőleg annak gátolt rotációja miatt – egy eset kivételével, kiszélesedett, finomszerkezet nélküli csúcsként jelentkeznek. A szén spektrumokban az aromás csoportok jelei csak hosszabb idejű felvételek esetén fedezhetők fel, szintén kiszélesedve. A kivétel a **406j** furán származék (és természetesen a **406h** triklórmetil származék is, de ott a proton spektrumban nincs mit megfigyelni) amelynek teljesen „normális” NMR spektruma van ami a sztérikus faktorok szerepére utal a többi esetben.

Az 1,4-dipoláris cikloaddíciók elvi alapjait még *Huisgen* rakta le a hatvanas években, az 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciók tanulmányozásával egyidőben.³⁹⁹⁻⁴⁰⁰ Izokinolinból és dihidroizokinolinból kiindulva több **406**-hoz hasonló jellegű cikloadduktot is előállítottak,⁴⁰¹⁻⁴ miként azokban az években néhány, alkaloidok előállítását célul tűző csoport is beszámolt hasonló „mellékreakciókról”,⁴⁰⁵⁻⁶ azonban nitro-olefinekkel ilyen reakciót korábban még nem írt le senki. A hatvanas évek elmúltával ez a reakció csaknem feledésbe merült, egy-két szórványosan felbukkanó példán⁴⁰⁷⁻⁹ és egy intramolekuláris megoldást leíró közleménysorozaton⁴¹⁰⁻² kívül nem található említés felhasználásáról.



154. ábra

	Ar =	Termék	Termelés
1		406a	88 %
2		406b	84 %
3		406c	83 %
4		406d	78 %
5		406e	85 %
6		406f	92 %
7		406g	88 %
8		406h	65 %
9		406i	78 %
10		406j	69 %

33. táblázat Az előállított **406** izokino[1',2':2,3]pirimido[6,1-a]izokinolinok

406a	δ H	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ n.O.e	δ C	HMQC
4b	4,67 d ^a	H-13b, H-6	62,4	H-4, H-5
5	5,04 t ^a	-	90,9	H-4b, H-6
6	3,99 d ^a	H-4b, H-13b, Ph-2' és 6'H	72,1	H-5
13b	4,84 s	H-4b, H-13, H-6	81,4	H-13

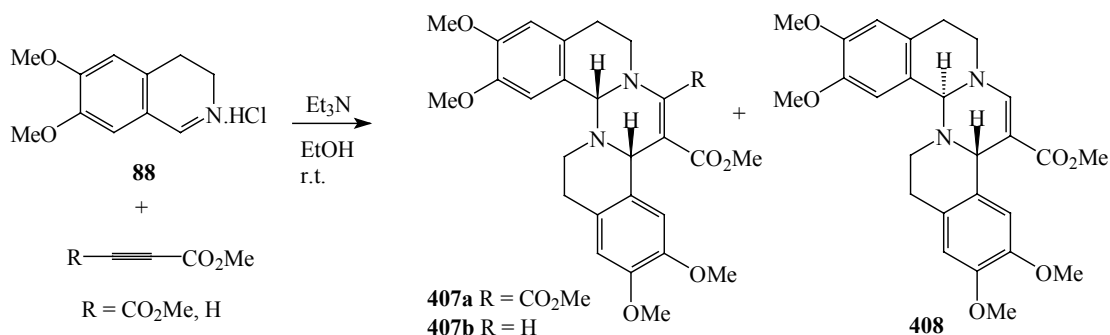
^a $J = 10.0$ Hz;

34. táblázat A **406a** vegyület szerkezetfelderítés szempontjából fontos NMR adatai

Következő kísérletként a **88** izokinolin és dimetil acetiléndikarboxilát (DMAD) reakcióját vizsgáltuk. A nitrogéntartalmú heterociklusok és a DMAD reakciójáról összefoglaló közleményt is olvashatunk,⁴¹³ melyből kiderül, hogy általában e reakciókban a DMAD-ra történő Michael-addíciót követően a legtöbb esetben a képződő 1,4-dipól még egy molekula DMAD-tal reagál. Már *Huisgen* is beszámolt a 3,4-dihidroizokinolin és DMAD reakciójáról,³⁹⁹ amelyben a képződő 1,4-dipól a rendelkezésre álló DMAD mennyiségétől függően vagy azzal, vagy a dihidroizokinolinnal reagált. Egy másik közleményükben beszámolnak ennek a dipólnak egy harmadik komponenssel, mint dipolarofillel való reakciójáról,⁴⁰¹ amelyet újabban 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakción alapuló „egyedényes” eljárásokban előszeretettel használnak fel új heterociklusok előállítására.⁴¹⁴⁻⁶

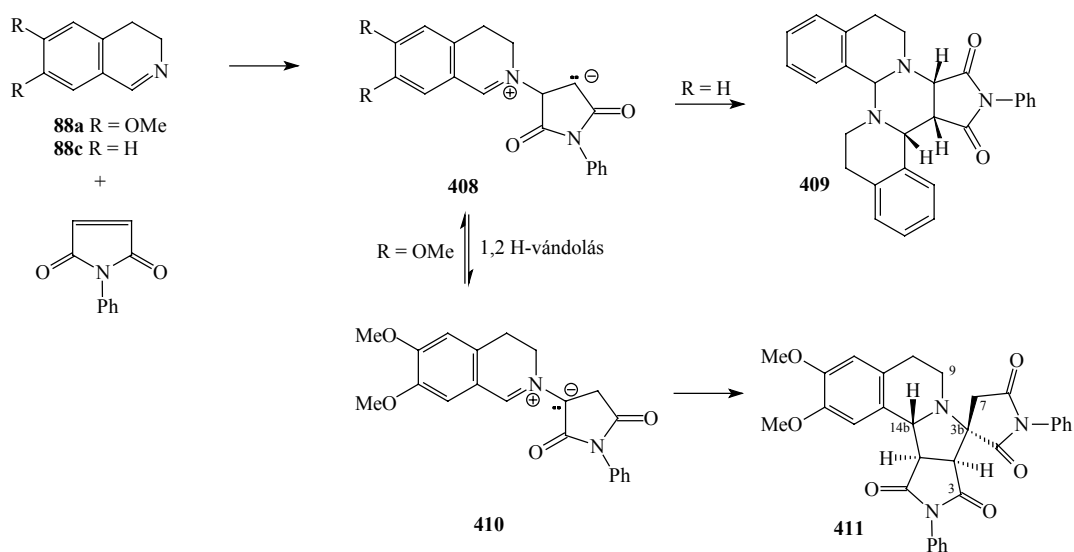
A különböző mennyiségű DMAD jelenlétében végrehajtott reakcióban minden esetben egy terméket izoláltunk – ez az 1,4-dipól dihidroizokinolinra történő addíciójából származott. A közepes hozammal nyert **407a** pentaciklust egyetlen izomerként nyertük ki a reakcióelegyből, szerkezetét NMR-spektroszkópiás módszerek segítségével derítettük fel.

Hasonló eredmény született a metilpropiolát és a **88** izokinolin reakciójában, azonban a keletkezett termék a spektroszkópai eredmények tanúsága szerint **407b** és **408** sztereoizomerek 1:1 arányú keverékének bizonyult (155. ábra).



155. ábra

A következő, vizsgálataink körébe bevont reakció analógját is vizsgálta már korábban *Huisgen* kutatócsoportja a hatvanas években. Dihidroizokinolint (**88c**) és *N*-fenil-maleinimidet reagáltatva ők egy 1:2 cikloaddukt keletkezéséről számoltak be, nem túl jó hozammal. Ezzel szemben mi a kísérleteink során azt találtuk, hogy egy érdekes, eddig le nem írt spiro-heterociklus képződik. Keletkezése valószínűleg annak köszönhető, hogy a **88a** izokinolin *N*-fenil-maleimidre történő addícióját követően a képződő 1,4-dipól (**408**) 1,2-protonvándorlás útján átalakul **410** 1,3-dipóllá, amely ezúttal egy 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióban reagál az elektronban szegény *N*-fenil-maleinimid kettőskötésével (156. ábra). Hasonló azometin-ilid képződésre és azt követően analóg spiro-heterociklusok kialakulására csak elvétve található példa a szakirodalomban.⁴¹⁷⁻⁴²² A **411** cikloaddukt szerkezetigazolás szempontjából legfontosabb NMR adatait a 35. táblázatban gyűjtöttem össze.



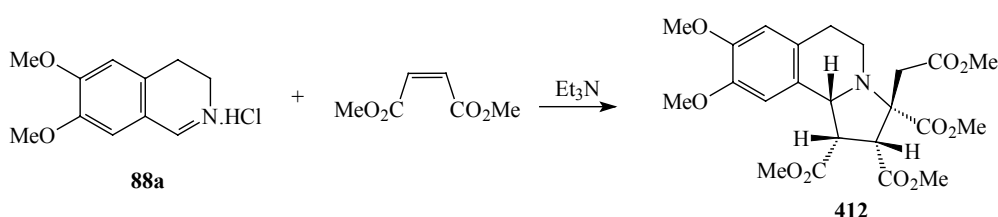
156. ábra

411	δ H	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ n.O.e	δ C	HMQC
3a	4,24 d ^a	H-14c	53,8	H-7, H-14,
3b	-		69,0	H-3a, H-7,
7 _{α}	3,65 m		39,4	H-3a
7 _{β}	3,35 m			
14b	4,53 d ^b	H-7 _{α} , H-14	62,4	H-3a, H-14, H-14c
14c	3,69 dd ^{a,b}		49,5	H-3a, H-14b

^a $J = 9,8$ Hz; ^a $J = 8,0$ Hz;

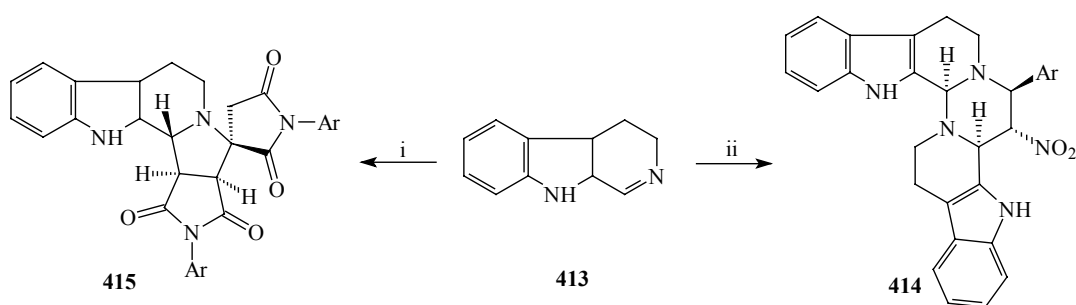
35. táblázat A 411 vegyület szerkezetfelfedezés szempontjából fontos NMR adatai

Az *N*-fenil-maleinimid tulajdonképpen nyíltláncú változatát, maleinsav dimetilésztert használva olefinkomponensként hasonló reakciót tapasztaltunk (157. ábra).


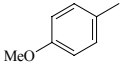
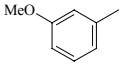
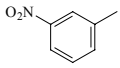


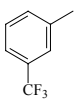
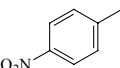


157. ábra

Végül, de nem utolsósorban megpróbáltuk a fenti reakciók némelyikét az analóg β -karbolinra (**413**) is kiterjeszteni. Ilyen jellegű reaktivitást, a rokon szerkezet mellett, két korábbi megfigyelés alapján is joggal várhattunk: metil-vinilketonnal és származékaival - szintén alkaloidkémiai kutatások során - már korábban is felbukkant 1,4-dipoláris cikloaddícióból származó melléktermék.⁴²³⁻⁴ A szokásos körülmények között nitro-olefinekkel reagáltatva újra 2:1 adduktok (**414**) keletkeztek, míg, *N*-aril-maleinimidekkel újfent spiro-heterociklusok (**415**) alakultak ki (158. ábra, 36. táblázat).



158. ábra Reagensok és körülmények: i. *N*-aril-maleinimid (2 eq.) EtOH, r.t. (63 - 72 %); ii. ArCH=CHNO₂, EtOH, r.t

	<i>Ar</i> =	<i>Termék</i>	<i>Termelés</i>
1		414a	72 %
2		414b	66 %
3		414b	69 %
4		414d	75 %
5		414e	58 %
6		415a	68 %
7		415b	72 %
8		415c	77 %

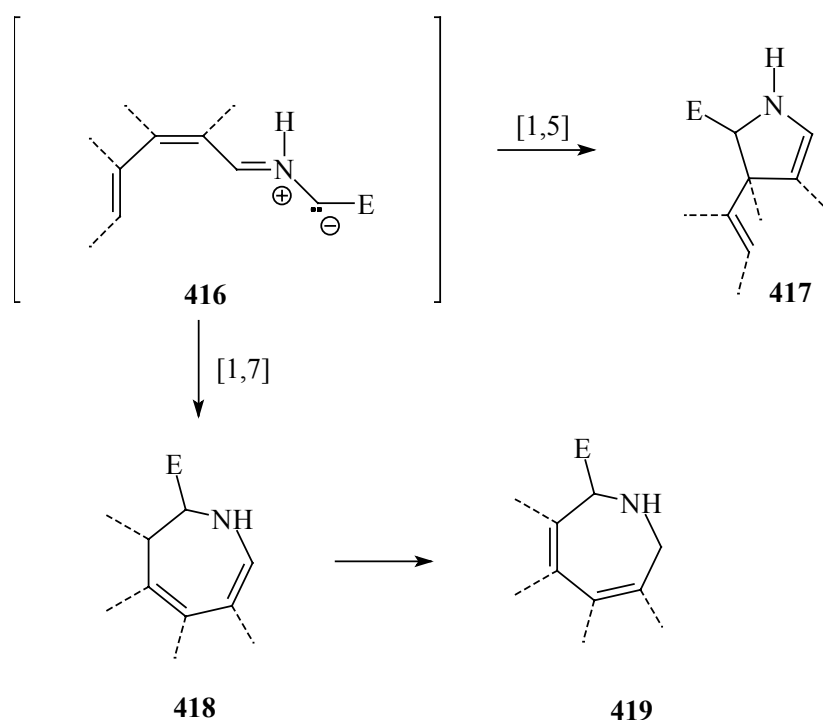
36. táblázat

3.2. Azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakcióinak vizsgálata [13]

Az ezen a területen megkezdett munkánk elején (1996) az azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációjáról rendelkezésre álló kevés irodalmi adatot és az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen nitril-ilidek reakcióit alapul véve joggal volt feltételezhető hogy az allil-típusú $C=N^+-C^-$ dipólok általában véve is hasonló reakciókra készíthetők, mint a megfelelő telítetlen analógonjaik. A cél egyértelműen egy többféle kettőskötést (pl. alifás lánchoz kapcsolódó, aromás- vagy heteroaromás rendszer részét képező, stb.) tartalmazó, sokféle helyettesítőt toleráló, enyhe körülményeket alkalmazó eljárás felderítése volt a farmakológiai szempontból igen értékes azepin-származékok új, általános előállítási módszerét kutatva.

3.2.1. Az 1,7-elektrociklizációs reakciókban alkalmazható azometin-ilidek kiválasztása

Feltételeztük, hogy egy megfelelő dién molekularészlettel konjugált azometin-ilid (**416**), a kedvező térhelyzetben elhelyezkedő oldallánccal reakcióba lépve, 1,5-, vagy 1,7-elektrociklizációs úton stabilizálódik (159. ábra).

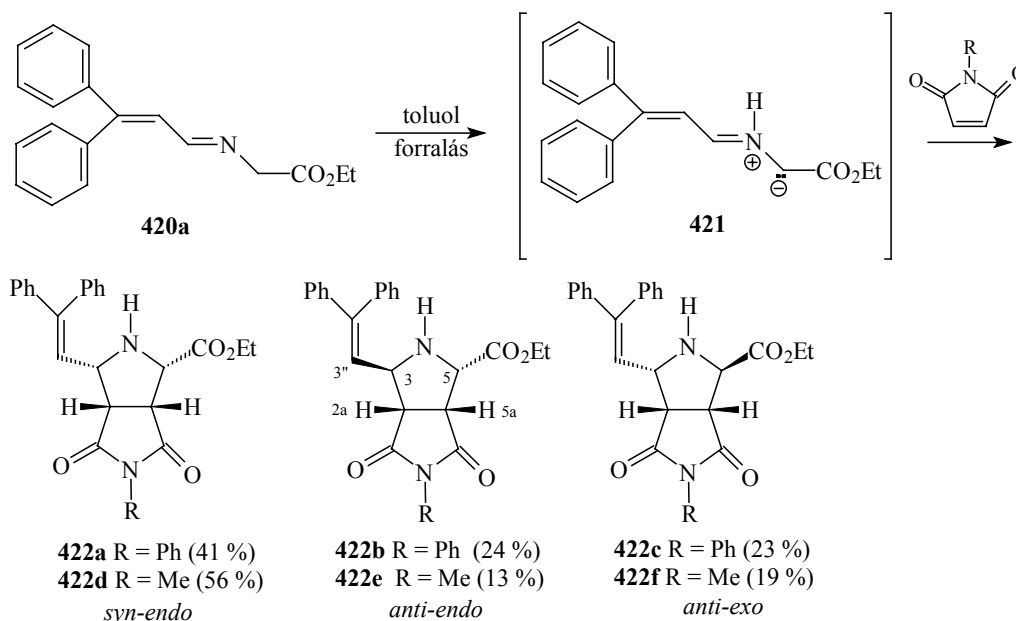


159. ábra Dién oldalláncot tartalmazó azometin-ilidek stabilizálódása

3.2.1.1. Az *N*-szubsztituátlan, észterstabilizált azometin-ilidek reakciói - Dehidroaminosav észterek (DDAA) új szintézise [9, 11]

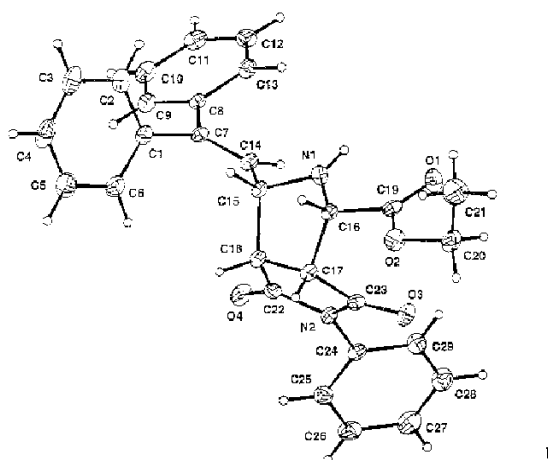
Először az *N*-szubsztituátlan, észterstabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációjára tettünk kísérleteket. Ehhez modellvegyületként a **420a** imint választottuk amelyből a termikus úton képződő **421** azometin-ilidet *N*-fenil- vagy *N*-metil-maleinimiddel csapdázva három-

három izomer cikloaddukt (**422a-f**) képződését figyelhettük meg, melyeket sikerült egymástól oszlopkromatográfiásan elválasztani (160. ábra). Mindenképpen figyelemre méltó, hogy a β -fenil-fahéjaldehid helyett benzaldehidet alkalmazva, az analóg reakcióban csak egy izomer cikloaddukt (*syn-endo*) keletkezik.¹²³ Bár az általunk vizsgált esetekben is az *endo*-izomerek vannak túlnyomó többségben, azonban a *syn*- és az *anti*-izomerek aránya közel megegyező (160. ábra). Ezt a különbséget aligha lehet a sztérikus körülmények megváltozásával magyarázni, inkább a kiterjedt konjugációt tartalmazó dipól kisebb reakciókészsége lehet a valós oka a szelektivitás csökkenésének.



160. ábra

A cikloadduktok sztereokémiai viszonyait ¹H-n.O.e. kísérletekkel igazoltuk, de az egyik legnagyobb mennyiségben keletkezett cikloadduktról (**422a**) röntgenkristallográfiás felvétel is készült (161. ábra).



161. ábra

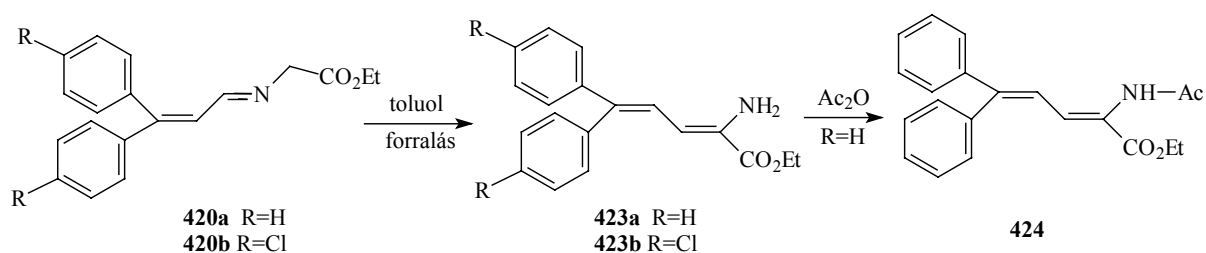
422b	δ H	J (Hz)	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ n.O.e
H-2a	3,16 t	$J_{2a,3} = 8,0$	H-5, H-2a
H-5	4,29 d	$J_{5,5a} = 7,8$	H-5a, H-3"
H-5a	3,77 t	$J_{5a,2a} = 7,8$	H-2a, H-5
H-3	4,03 d		H-3"

37. táblázat A **422b** vegyület szerkezetfelderítés szempontjából fontos NMR adatai

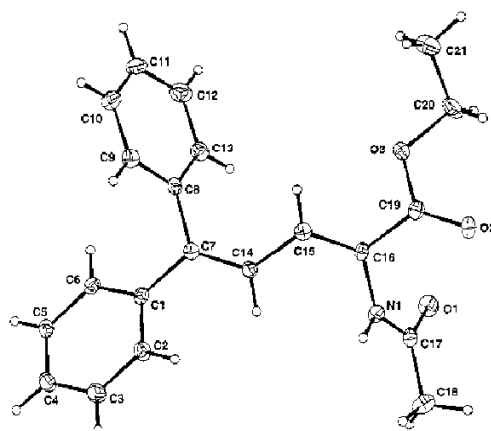
422c	δ H	J (Hz)	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ n.O.e
H-2a	3,45 dd	$J_{2a,3} = 2,1$	H-5a, H-5, H-3"
H-5	4,45 d	$J_{5,5a} = 8,3$	H-5a, H-3"
H-5a	3,78 t	$J_{5a,2a} = 8,3$	H-2a, H-5
H-3	4,61 dd		H-2a, H-3"

38. táblázat A **422c** vegyület szerkezetfelderítés szempontjából fontos NMR adatai

Amikor a **421** azometin-ilidet a cikloaddíciós kísérletekkel teljesen megegyező körülmények között állítottuk elő, de dipolarofilt nem adtunk a reakcióelegyhez, a kiindulási anyag csak hosszas forralás hatására alakult át. A termék ^1H -NMR spektrumában két új, egymással csatoló dublett jel jelent meg δ 6.69 és 6.25 ppm-nél 12 Hz-es csatolási állandóval. A tömeg- és ^{13}C - spektrum vizsgálata után bizonyossá vált, hogy a **423** didehidroaminosav észter keletkezett, csakúgy mint a **420b** *p*-klór-származék reakciójában (162. ábra). A **423a** *N*-acilezését követően a kapott termék (**424**) kitűnően kristályosodott, így szerkezetéről röntgenkristallográfia segítségével is meggyőződhattünk (163. ábra).



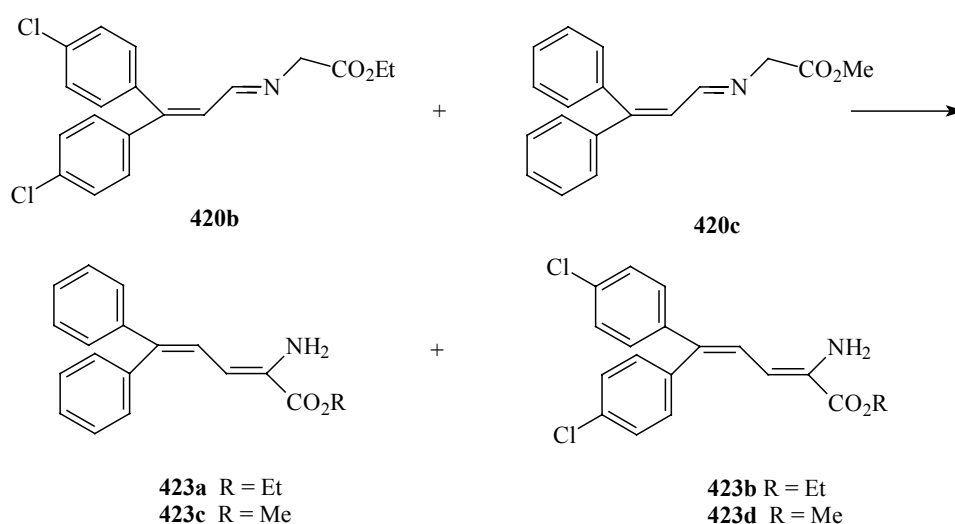
162. ábra Didehidroaminosavak képződése



163. ábra

Ha a glicinészterből származó imin helyett más aminosavból (pl. alanin vagy fenilalanin) származó Schiff-bázist próbáltunk azonos körülmények között átrendeződésre bírni, kizárólag az imin bomlása volt megfigyelhető.

A reakció mechanizmusának megértése és szélesebbkörű kiterjeszthetősége érdekében további kísérleteket is végeztünk. Elsőként a reakció intra- vagy intermolekuláris jellegének eldöntése céljából **420b** és **420c** konjugált iminek ekvimoláris elegyét trietilamin jelenlétében toluolban forraltuk. A kromatográfiás elválasztást követően kapott minták ^1H -NMR vizsgálata során, mind a négy elvileg lehetséges didehidroaminosav észter (**423a-d**) képződését tapasztaltuk (164. ábra). Az etil- és metilésztereket ugyan nem sikerült egymástól oszlopkromatográfiával elválasztani, de a kapott elegyek spektruma már könnyen értékelhető volt, a független úton nyert didehidroaminosav-észter mintáival történő összehasonlítás alapján.



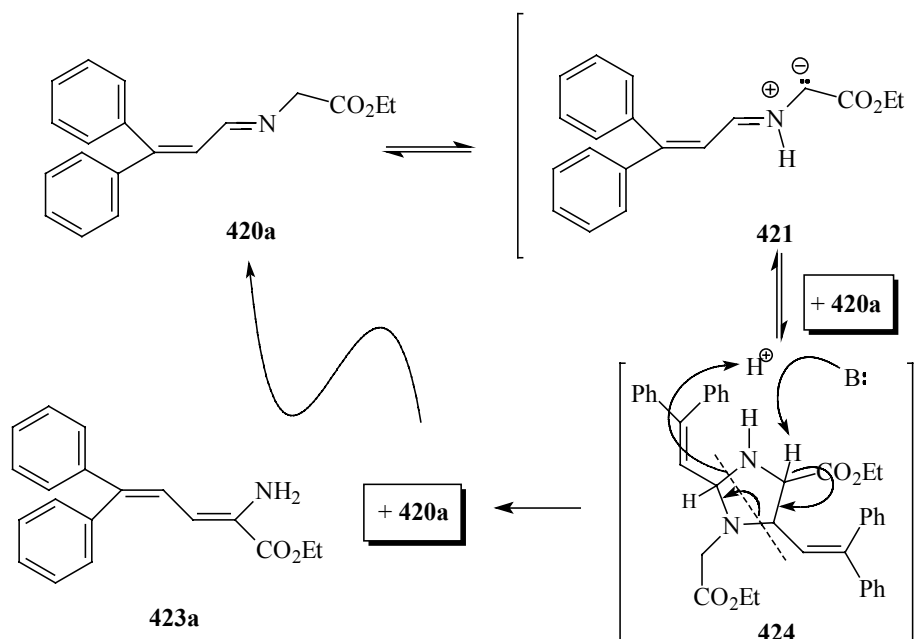
164. ábra

Ez a kísérlet egyértelműen igazolja a reakció intermolekuláris lefutását. Az azometin-ilidek reaktivitásának ismeretében feltételezhetjük, hogy az egyensúlyi reakcióban keletkező dipól (**421**) reagálhat a még jelenlévő imin (**420a**) C=N kettőskötésével, mint dipolarofillel. Amennyiben a képződött imidazolidin (**424**) a jelenlévő bázis hatására a 165. ábrán bemutatott módon is elbomolhat, akkor a **423a** didehidroaminosav észterhez és a "kiindulási", azometin-ilid prekursorhoz, a **420a** iminhez jutunk. A mechanizmus felderítése és a reakció más származékokra való kiterjeszthetősége céljából, további kísérletek váltak szükségessé.

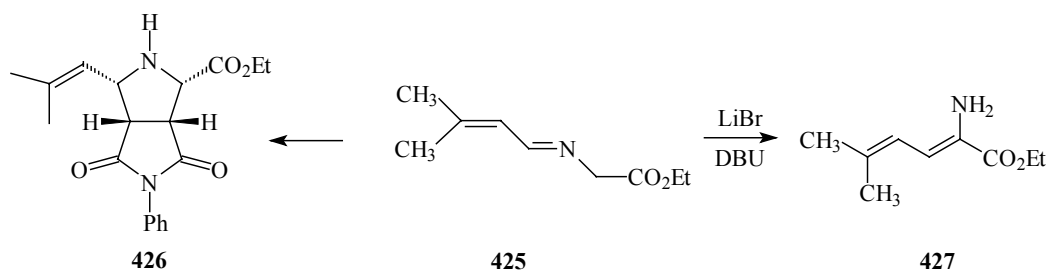
Dehidroaminosav észterek szintézise: további példák és a mechanizmus igazolása

Néhány sikertelen előkísérlet után nyilvánvalóvá vált, hogy a termikus tautomerizációval történő azometin-ilid képzés, csak néhány kivételesen stabilis imin esetében alkalmas a dehidroaminosav észtereinek az előállítására. Így például, ha a β -fenil-fahéjaldehidet szeneka-aldehiddel helyettesítettük, forró toluolban nem kaptunk értékelhető eredményt, bár a megfelelő azometin-ilid független kísérlet során csapdázható volt. Ha azonban a szobahőmérsékleten frissen elkészített imint (**425**) LiBr és DBU jelenlétében

reagáltatjuk, ha szerény termeléssel is (22 %), de újra a megfelelő didehidroaminosavat (**427**) izolálható (166. ábra).

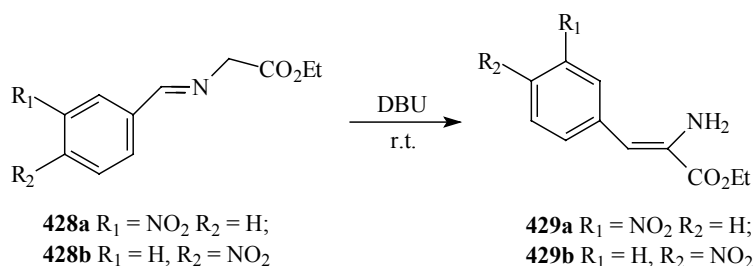


165. ábra A didehidroaminosav képződésének mechanizmusa



166. ábra

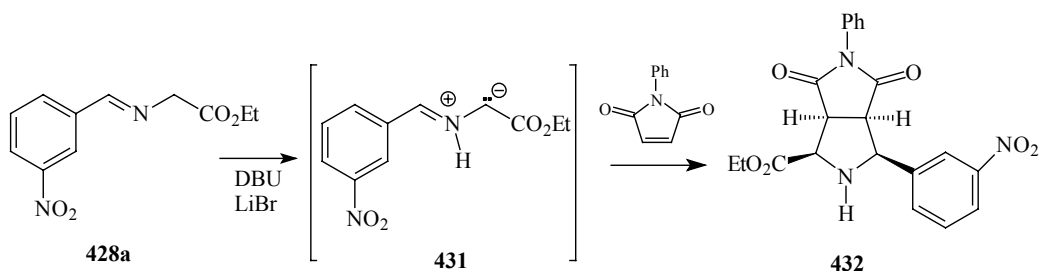
A *m*- és *p*-nitro-benzaldehyd glicin-etilészterrel képzett Schiff-bázisai (**428a,b**) acetontirilben, egy ekvivalens DBU jelenlétében, rövid idő alatt a megfelelő dehidroaminosav észterekké (**429a,b**) alakultak szobahőmérsékleten (167. ábra). A reakciót viszonylag híg oldatban lehetett jó termeléssel végrehajtani; csak katalitikus vagy kétszeres mennyiségű DBU használata nem vezetett eredményre. Nem lehetett növelni a hozamot sem a hőmérséklet emelésével, sem a lassú bázisadagolással. Amikor az imin halványsárga oldatához egy részletben, intenzív keverés mellett hozzáadjuk a DBU-t, az oldat azonnal türkizkék színűvé válik. Ez a szín rövid idő alatt zöldön keresztül barnára változik. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően kapott termékek jellegzetesen élénksárga színű, kristályos anyagok.



167. ábra

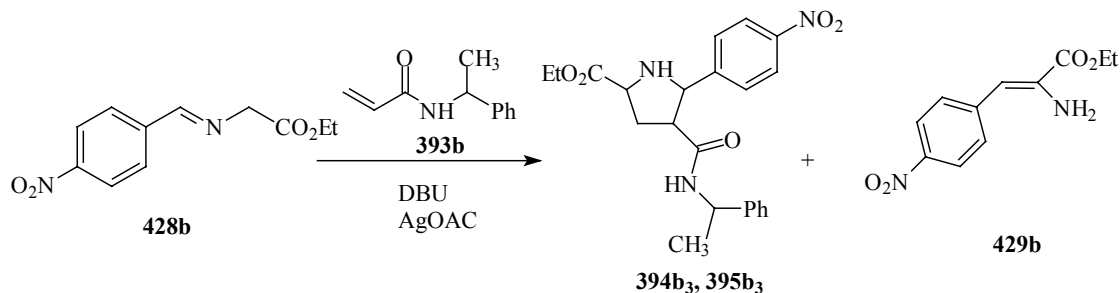
Furcsának tűnt, hogy azonos körülmények mellett, olyan közeli analóg, mint az *o*-nitro-származék nem alakult át a várt didehidroaminosavvá, hanem a egymástól el nem különíthető anyagok komplex elegye képződött. Erre, hacsak részben is magyarázatul szolgálhat a nitrocsoport később felderített intramolekuláris reakciója azometin-ilidekkel (lásd 3.2.4. fejezet).

A 165. ábrán javasolt mechanizmust a **428a** imin modellvegyülettel lépésről-lépésre is bizonyítottuk. Először dipolarofillel csapdázva igazoltuk az 1,3-dipól keletkezését. A **428a** imin LiBr és DBU hatására, szobahőmérsékleten, szinte azonnal reagál az igen reaktív *N*-fenil-maleinimiddel és a **432** *syn-endo* cikloaddukt képződik egyetlen termékként. A reakcióelegyből készített NMR-mintában nem volt felfedezhető a szén-szén dipolarofil hiánya esetén képződő dehidroaminosav-észter (**429a**) olefin protonjának szingulettje (168. ábra).



168. ábra

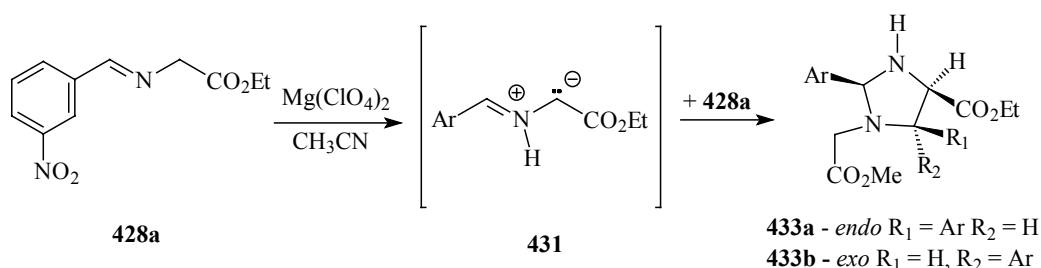
Más, kevésbé reaktív dipolarofil, mint például **393b** királis savamid alkalmazásakor, a cikloaddíció reakcióideje jelentősen nagyobb és a **429b** dehidroaminosav-észter képződése mind vékonyrétegekromatográfiával, mind ^1H -NMR spektroszkópiával igazolható volt (169. ábra, **394b₃** : **395b₃** : **429b** aránya $\approx 5 : 5 : 1$, a nyersteimből készült felvétel alapján, lásd még 144. ábra).



169. ábra

Ezek a kísérletek megmutatták, hogy az átrendeződés során a feltételezett cikloaddíciós lépésnek kulcsszerepe van a reakció lefutását illetően. Megfelelően reaktív C-C kettőskötés jelenlétében az iminre történő cikloaddíció akár teljesen háttérbe szorítható. Amikor a dipolarofilként számításba vett kettőskötés túlságosan gazdag elektronokban valószínűleg már cikloaddíciós lépés sem valósul meg, gátat szabva ezzel a további átalakulásoknak, ezért nem tapasztalható ilyen átalakulás például a benzaldehid és glicin-etilészterből képzett Schiff-bázis esetében.

Következő lépésként az intermediereként feltételezett imidazolidint állítottuk elő. Ilyen dimerizációkat, különböző fém sók (pl. ZnBr_2 , MgClO_4 , CoCl_2) jelenlétében, *Grigg és munkatársai* korábban már megfigyeltek.⁴²⁵ Száraz acetonitrilben, magnézium-perklorát jelenlétében a **428a** imin, a várakozásoknak megfelelően **433a** *endo*- és a **433b** *exo*-cikloadduktok 3:1 arányú keverékét adva dimerizálódott (170. ábra). A keletkezett cikloadduktok (**433**) sztereokémiája az oszlopkromatográfiás elválasztást követően, egyszerűen megállapítható volt, az analóg imidazolidin-párok megfelelő proton - proton csatolási állandóinak ($J_{4,5}$) összehasonlításával (39. táblázat).



170. ábra

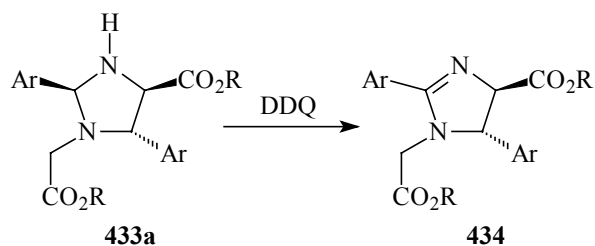
433	R_1	R_2	$\delta H-4$	$\delta H-5$	$J_{4,5}$
<i>syn-exo</i>	2-naftil	H	4,12	4,75	6,5 Hz
<i>syn-endo</i>	H	2-naftil	4,54	4,94	9,3 Hz
<i>syn-exo</i>	<i>m</i> -nitro-fenil	H	3,87	4,62	6,6 Hz
<i>syn-endo</i>	H	<i>m</i> -nitro-fenil	4,50	4,87	9,0 Hz

39. táblázat Analóg imidazolidin párok (**433**) $J_{4,5}$ proton - proton csatolási állandói

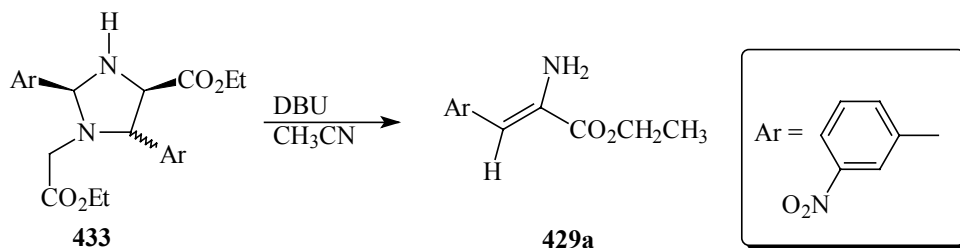
Ezek az imidazolidinek termikus hatásra felnyílhatnak, és így az azometin-ilidek regenerálhatók belőlük, majd a prekursor imineknél reaktívabb dipolarofillekkel csapdázhatók. Más kémiai sajátságait azonban még nem vizsgálták.

A **433-endo** imidazolidin igen stabilisnak bizonyult savas körülmények között (CDCl_3 , trifluoroecetsav, 60 °C), és a DDQ-val történő oxidációja során is csak a részlegesen telítettlen származéka, a **434** imidazolin keletkezett. A termék $^1\text{H-NMR}$ spektrumából a H-2-nek megfelelő szingulett (δ 5.35) eltűnt és a H-4 és H-5 protonoknak megfelelő dublettek jelentős *downfield* eltolódása volt megfigyelhető (171. ábra).

A feltételezett mechanizmust tekintve, számunkra természetesen a **433** imidazolidinek bázisokkal szemben mutatott reakciókészsége volt döntő fontosságú. Amikor a cikloaddícióban kapott 3:1 arányú izomerelegyet reagáltattuk acetonitrilben, DBU jelenlétében, a kapott termék $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópiás vizsgálata egyértelműen igazolta a direkt reakcióban keletkező anyaggal azonos termék keletkezését (172. ábra).

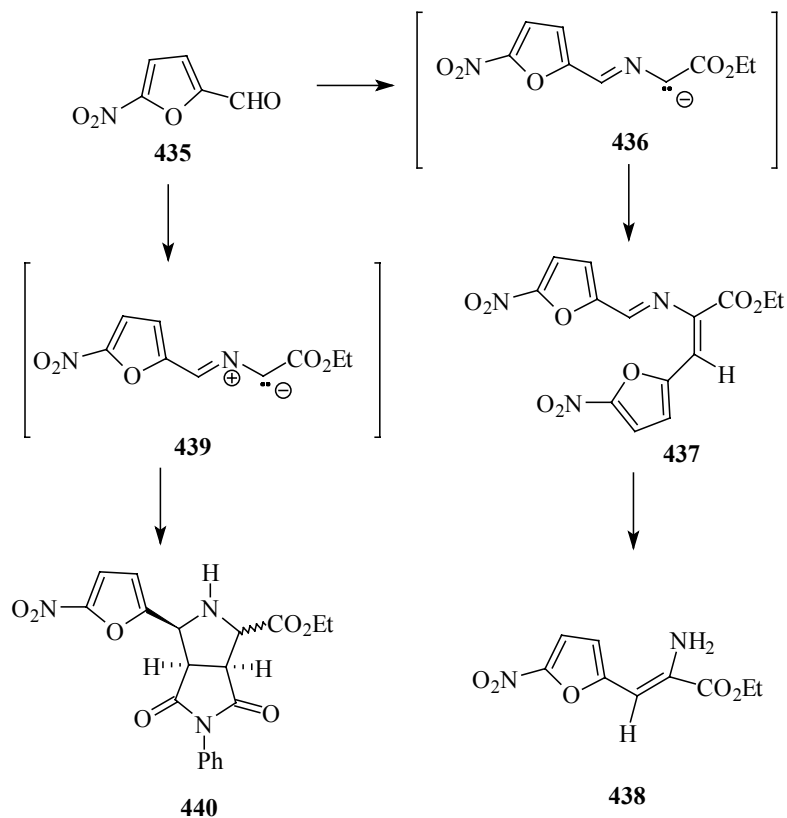


171. ábra



172. ábra

Az ebben a témakörben folytatott kísérleteink lezárását követően jelent meg egy közlemény, melyben uruguay-i szerzők hasonló átrendeződési reakcióról számoltak be, és egy, az általunk javasoltól eltérő reakciómechanizmussal jellemezték azt.⁴²⁶ Ők az 5-nitro-furán-2-karbaldehid (**435**) és a glicinészter elegyét melegítették toluolban, a képződő víz folyamatos eltávolítása mellett. Véleményük szerint, a **438** dehidroaminosav képződése a **435** aldehid és a már jelenlévő, α -deprotonált imin (**436**) közötti kondenzációt követő iminhidrolízis eredménye lehet (173. ábra).



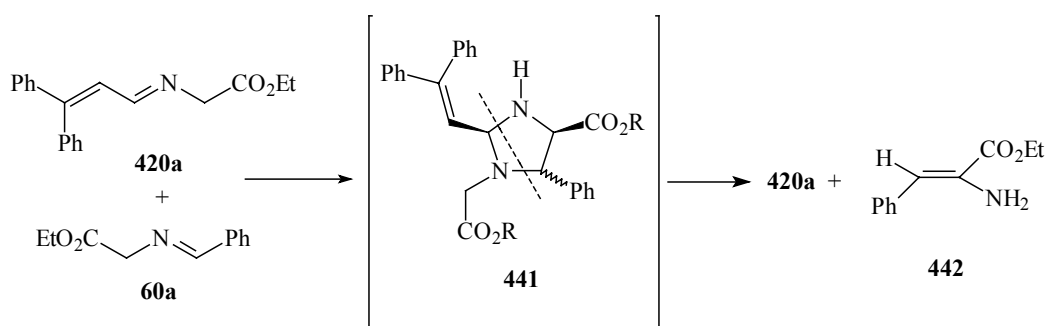
173. ábra

Bár saját eredményeink meggyőzően bizonyító erejűek, egyértelműen azonban nem zárható ki ennek a mechanizmusnak a kompetitív lejátszódása sem. Annyit azonban ki tudtunk mutatni, hogy az általuk alkalmazott körülmények mellett keletkezik a **439** azometin-ilid is: a **435** aldehid, a glicin-észter és az *N*-fenil-maleinimid elegyét toluolban forralva, lehetséges volt a reakcióelegyből cikloadduktokat (**440**) is kinyerni két sztereoizmer elválaszthatatlan elegyeként, nagy valószínűséggel a keletkező azometin-ilid megfelelő konformációs egyensúlyának eredményeképpen keletkező *syn-endo* és *anti-endo* származékok keverékét (173. ábra).

A 3-aril-dehidroaminosav-észterek általános szintézise iminekből, katalizátor segítségével

A reakció intermolekuláris jellegének felismerése, és korlátainak megismerése további kísérletekre ösztönzött. Bár jónéhány szintézis ismeretes dehidroaminosav-észterek előállítására,⁴²⁷ legtöbbjük azonban soklépéses, és nélkülözi a szükséges variabilitást a helyettesítők tekintetében. Ezeknek a vegyületeknek pedig nagy jelentősége van, hiszen némelyik önmagában is értékes biológiai sajátosságokkal rendelkezik,⁴²⁸ de enantioszelektív hidrogénezésükkel nemtermészetes aminosavak is előállíthatók.⁴²⁹

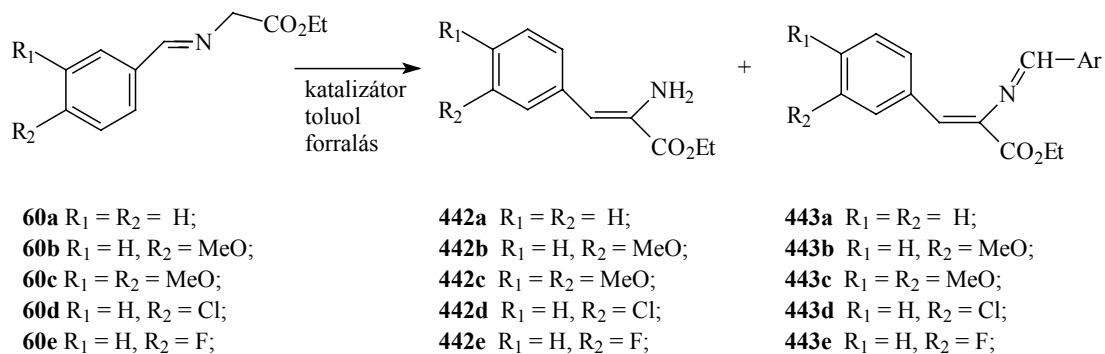
Mivel a dehidroaminosav-észterekhez vezető átrendeződés kulcslépése az 1,3-dipoláris cikloaddíció, a jelenlévő azometin-ilid reakciókészségének és stabilitásának is függvénye, így azt feltételeztük, hogy megfelelő dipólokkal, az egyébként inert imin kettőskötések is reagálni fognak. Elképzelésünk szerint, amennyiben a kellően reaktív ilidek kizárólag katalitikus mennyiségben vannak jelen a vizsgálandó imin-származékok mellett, akkor **441** típusú „kereszt”-intermedierek is képződhetnek, melyek a már ismert módon, a megfelelő **442** dehidroaminosav-észterek bomlanak, regenerálva közben a katalitikus mennyiségben jelenlévő imint (174. ábra).



174. ábra

A feltevés helyesnek bizonyult: ha a korábban az új átrendeződési reakcióban részt nem vevő imineket, mint például **60a** forraltunk száraz toluolban, inert atmoszférában, 5 mol % β -fenil-fahéjaldehidből készített imin (**420a**) jelenlétében, ha meglehetősen hosszú reakcióidő után is, de a folyamat teljessé vált. A reakció előrehaladása ¹H-NMR spektroszkópiával könnyen követhető volt: mind a termékek, mind a kiindulási anyagok jól elkülönülő és integrálható, szingulett jeleket adtak. Úgy tűnt, hogy ebben az esetben, a korábban említett alternatív reakciómechanizmus is működött (173. ábra), tekintve hogy termékei (**443**) a reakcióelegyben kimutathatók voltak (175. ábra). Amint az a 40. táblázatban is jól követhető, az aromás gyűrű helyettesítőinek jelentős befolyása van a keletkező termékek mennyiségére:

a metoxycsoportok számának növekedésével a dehidroaminosav-észterekre vonatkozó termelések jelentősen csökkennek, míg a halogén helyettesítőknek valamelyest előnyös hatása van az átalakulásra. Katalizátorként a β -fenil-fahéjaldehid alapú imin (**420a**) helyett a *m*-nitro-benzaldehidből előállítható imint (**428a**) is kipróbáltunk, azonban nagyobb érzékenysége miatt ez viszonylag hamar elbomlott, így alkalmazásakor kisebb termelések érhetők el.



175. ábra

	imin	imin CH=N, δ	442 CH= δ	443 CH= δ	reakció idő	kat.	termelés 442 [#]	termelés 443 [#]
1	60a	8,30	6,48	8,57	5 nap	420a	34 %	21 %
2	60b	8,21	6,48	8,53	7 nap	420a	19 %	19 %
3	60b	8,21	6,48	8,53	13 nap	420a	36 %	26 %
4	60c	8,19	6,46	8,47	3 nap	420a	7 %	17 %
5	60c	8,19	6,46	8,47	6 nap	420a	9 %	15 %
6	60d	8,25	6,41	8,59	6 nap	420a	41 %	29 %
7	60d	8,25	6,41	8,59	9 nap	420a	49 %	25 %
8	60d	8,25	6,41	8,59	5 nap	428a	25 %	17 %
9	60d	8,25	6,41	8,59	9 nap	428a	25 %	17 %
10	60e	8,26	6,43	8,59	6 nap	420a	20 %	29 %
11	60e	8,26	6,43	8,59	9 nap	420a	33 %	25 %

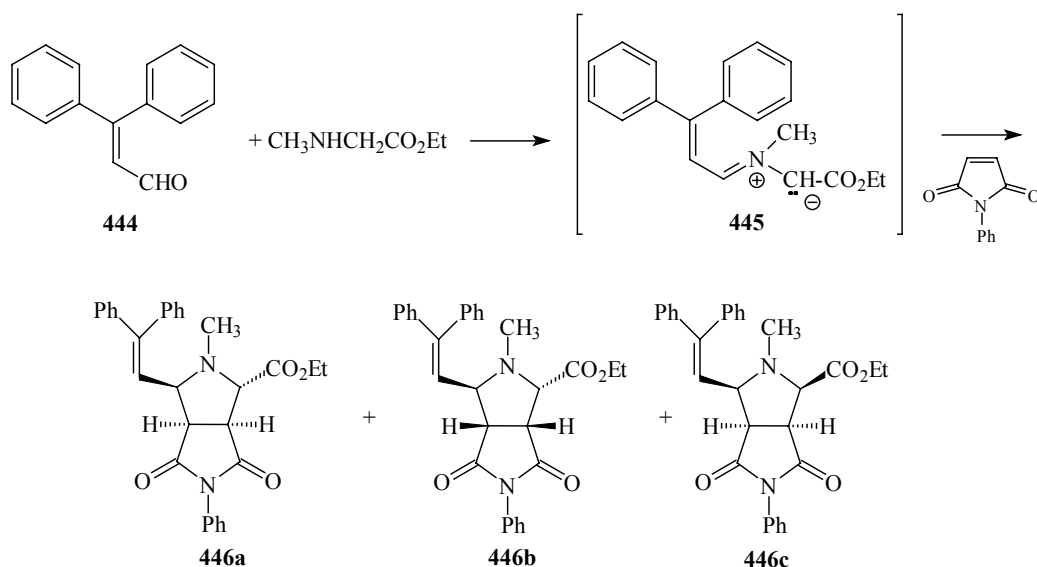
[#] ¹H-NMR alapján

40. táblázat Dehidroaminosavak katalitikus előállítása

3.2.1.2. Az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen oldalláncot tartalmazó, *N*-szubsztituátlan, észterstabilizált azometin-ilidek reakciói – Piperazin-karbonsavak előállítása [27]

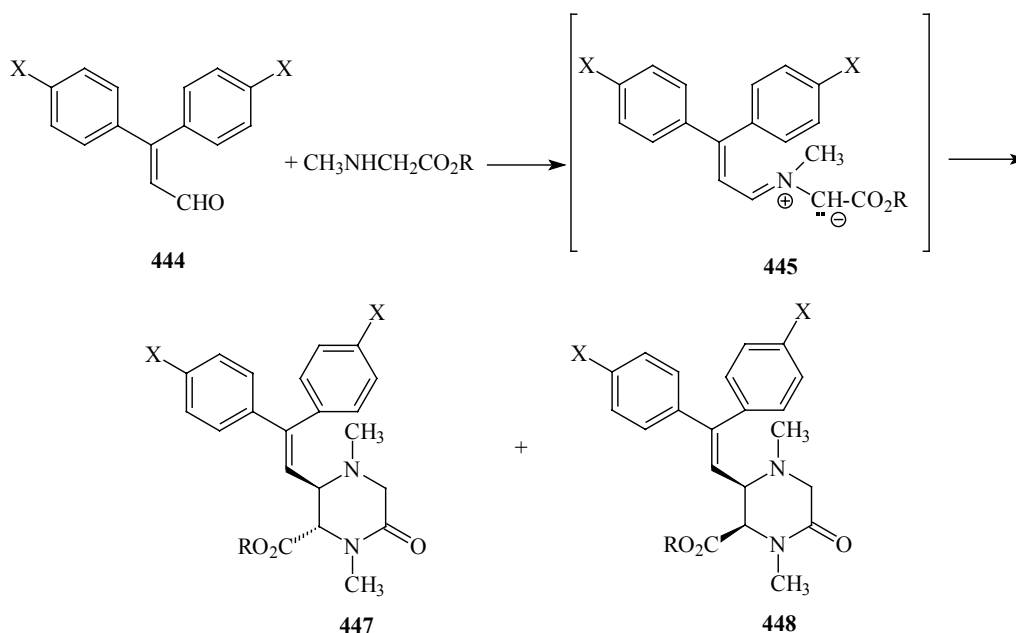
Az előző fejezetben az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen, nitrogénen nem szubsztituált, észterstabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációjára tett kísérleteinket ismertettem. Ezek egyenes folytatásaképpen szarkozin-észterek, ill. β -fenil-fahéjaldehidek reakcióit is tanulmányoztuk.

Első próbaként a **444** aldehidet és szarkozin-észtert kellően reaktív dipolarofil (*N*-fenil-maleinimid) jelenlétében toluolban forralva az 1,3-dipól keletkezéséről győződünk meg, melynek létezését a képződött cikloadduktok egyértelműen igazolták (176. ábra). A cikloaddícióból három izomert (**446a-c**) sikerült 4:1:1 arányban izolálni. Érdekes, hogy a **445** konjugált azometin-ilid domináns formája a *syn*, hiszen *syn-endo* és *syn-exo* izomerek keletkeztek túlnyomórészt, míg más, hasonló úton előállított, észterstabilizált azometin-ilidek esetében az *anti*-forma a fő konformer (lásd 2.1.7. fejezet).



176. ábra

Ez követően az aminosav és **444** aldehid komponenseket már dipolarofil nélkül forraltuk toluolban, abban a reményben, hogy 1,7-elektrociklizációs reakciót válthatunk ki. Ez nem következett be, meglepetésünkre két termék, egy piperazinon származék két izomerje (**447** és **448**) képződött. Ezek gondos kromatográfiás elválasztással külön-külön is izolálhatók voltak. A reakció minden kipróbált β -fenil-fahéjaldehid származékkal így játszódott le, némi különbség csak az izomerarányokban volt észlelhető (41. táblázat). A β -fenil-fahéjaldehid kitüntetett szerepére jellemző, hogy más aldehidek (alifás, aromás, fahéjaldehid) jelenlétében semmi hasonló reakció nem történt, több nap múlva is csak a reaktánsok lassú bomlása volt észlelhető.

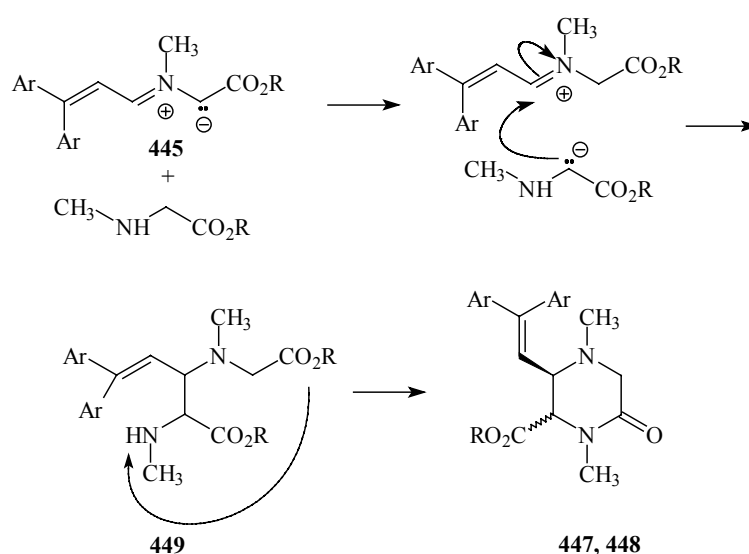


177. ábra

447, 448	R	X	Reakcióidő (h)	Termelés (%)	Transz:cisz arány
a	Me	H	10	62	2 : 1
b	Et	H	13	68	2 : 1
c	Bn	H	14	62	6 : 1
d	Et	Cl	1	72	1 : 1
e	Et	OMe	1	77	3 : 1

41. táblázat

A piperazinon-származékok valószínűleg a **449** szekunder aminokból alakulnak ki egy intramolekuláris acilezési reakciós során, melyek viszont a szarkozin-észter aktív metilénjének az ilidre történő nukleofil támadásával képződhetnek.



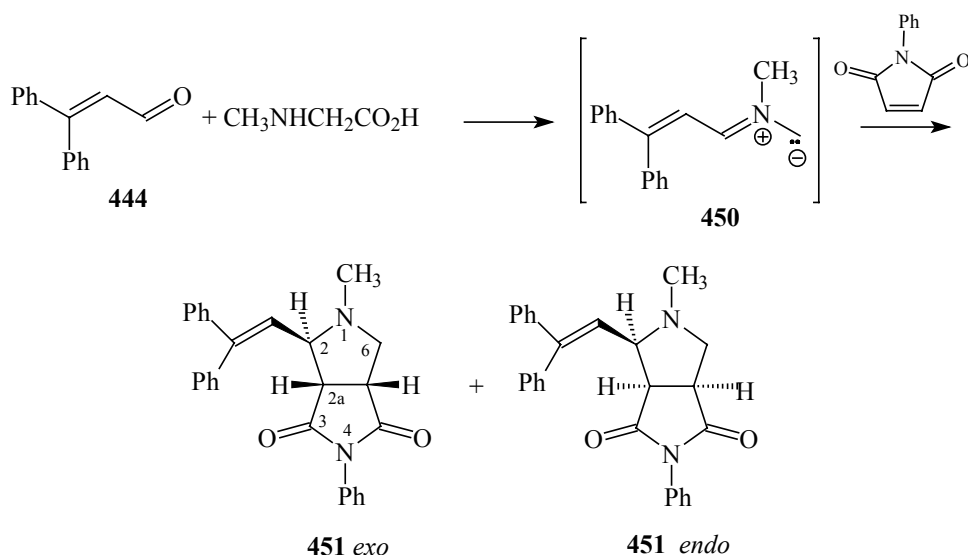
178. ábra

3.2.1.3. Dekarboxilezéses úton előállított, nemstabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakciói [10, 17]

Az eddigiekben olyan azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakcióinak lehetőségeit vizsgáltuk, melyekben egy észtercsoport csatlakozott a megfelelő konjugációt tartalmazó dipólhoz. A következőkben az észtercsoport nélküli, úgynevezett nemstabilizált azometin-ilidek reakcióinak körében tapasztaltakat foglalom össze. Ezen ilidek reaktivitása, mint az a következőkben kiderül, a dipól eltérő elektroneloszlása miatt, olykor jelentősen eltérhet a helyettesített analogjaikétól.

Cikloaddíciók C=C és C=N kettőskötésekre

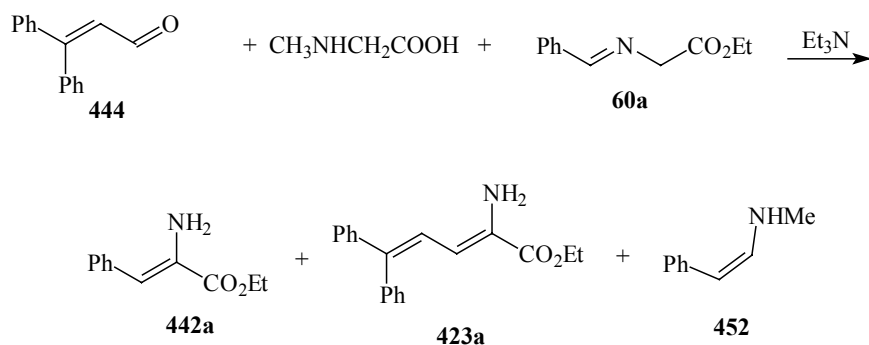
Elsőként a β -fenil-fahéjaldehid és szarkozin reakciójában előállítható nemstabilizált dipól (**450**) cikloaddícióját vizsgáltuk meg *N*-fenil-maleinimiddel. Forró toluolban két izomer cikloaddukt (**451** *exo* és **451** *endo*) 1:1 arányú elegyét kaptuk, melyeket egymástól oszlopkromatográfiás módszerrel választottunk el (179. ábra).



179. ábra

A kapott **451** cikloadduktok szerkezetét és sztereokémiáját NMR-kísérletek segítségével derítettük fel. Az *exo*-izomer spektrumának érdekes sajátossága, a H-6 *exo*-proton dublettjének jellegzetes *downfield* eltolódása (δ 3,49). A **451 endo** izomerben a H-2 proton besugárzása során, a H-2a proton jele mutatott gyenge intenzitásnövekedést, amely jelenség a másik izomernél nem volt tapasztalható.

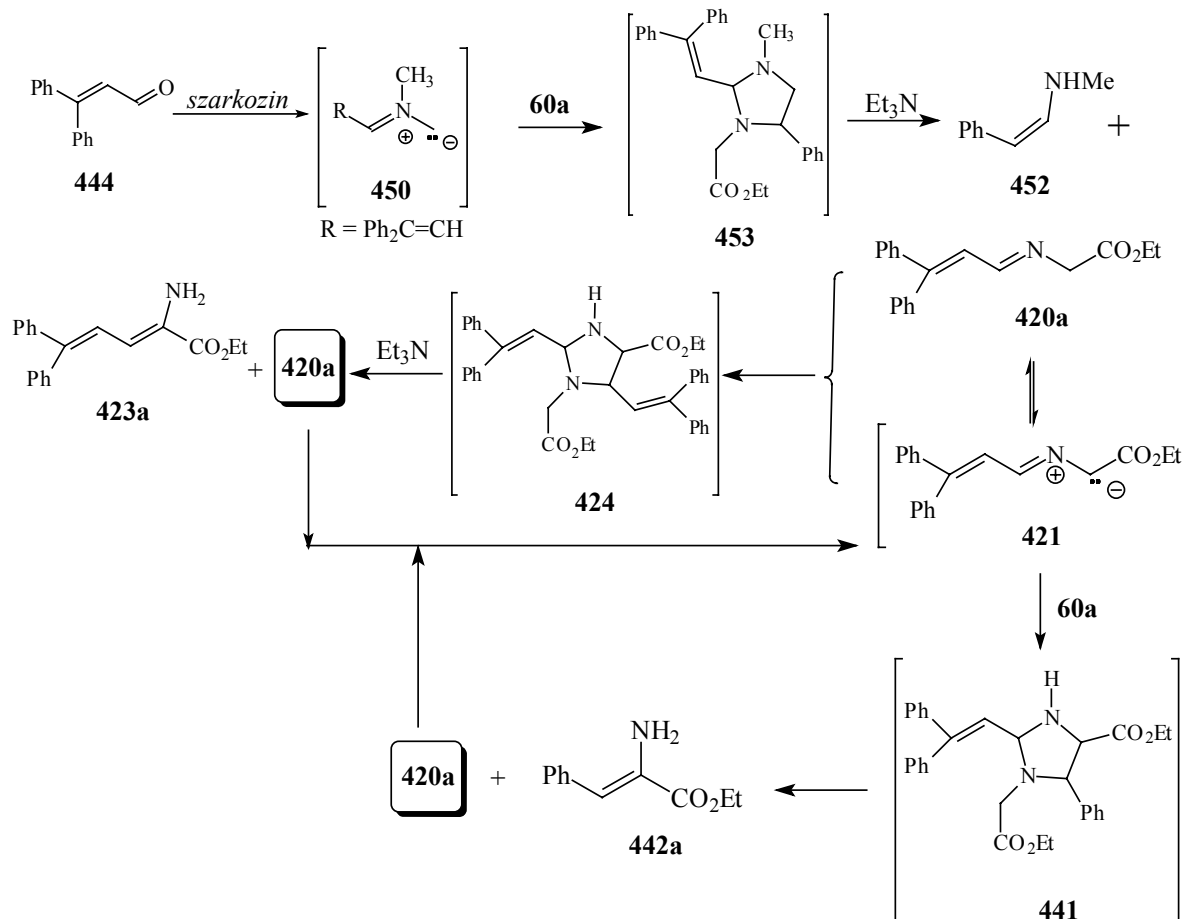
A dehidroaminosavak előállítása során született reakciómechanizmus igazolására (lásd 3.2.1.1. fejezet) egy további kísérletet végeztünk a fenti módon előállított azometin-ilidek bevonásával. Szarkozint, β -fenil-fahéjaldehidet (**444**) és feleslegben lévő **60a** imint forraltunk toluolban, trietilamin jelenlétében. A reakcióelegyből három különböző terméket, két dehidroaminosav-észtert (**442a** és **423a**) és egy enamint (**452**) sikerült izolálni (180. ábra). (A nyers reakcióelegy $^1\text{H-NMR}$ spektruma alapján a termékarány hozzávetőleg 1:2:2.).



180. ábra

A született eredmények a 181. ábrán bemutatott összetett körfolyamat alapján magyarázhatók. A szarkozin és a β -fenil-fahéjaldehid (**444**) reakciójában, elsőként ismét **450** nemstabilizált azometin-ilid képződik. Ez az ilid reagál a jelenlévő **60a** imin C=N kettőskötésével, és a képződő **453** imidazolidin, az előzőekben ismertetett példákhoz hasonlóan, bázis jelenlétében **452** enaminná és **420a** iminné bomlik. A **420a** imin, ahogyan az már korábbi kísérleteink során bizonyítást nyert, az alkalmazott körülmények között többféle

reakcióra is képes. A belőle képződő azometin-ilid reagálhat a jelenlévő **60a** iminnel, de önmagával, azaz **420a** iminnel is. A képződő kétféle imidazolidinből (**424** és **441**) a bázis által katalizált retrociklizáció hatására, természetesen kétféle didehidroamino-sav észter (**423a** és **442a**) keletkezhet, továbbá 1-1 ekvivalens „katalizátor imin” (**420a**) is regenerálódik, amely természetesen újra részt vehet a reakcióban.

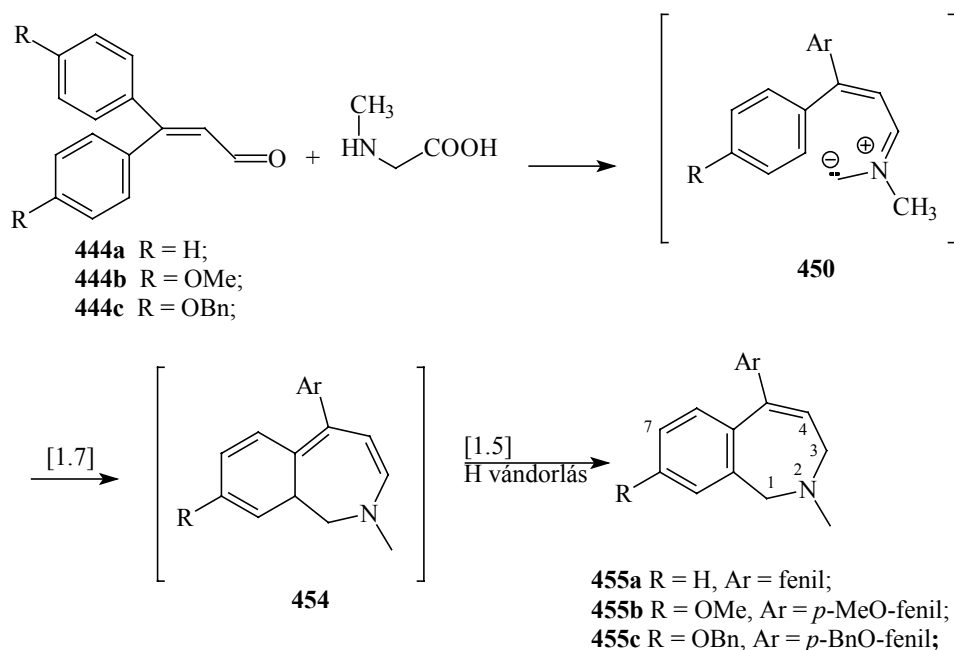


181. ábra

Az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen oldalláncot tartalmazó, nem-stabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakciói.

Miután részletesen tanulmányoztuk az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen oldalláncot tartalmazó, nem-stabilizált azometin-ilidek (**450**) cikloaddíciós reakcióit, és minden kétséget kizáróan bizonyítottuk, hogy ezen dipólok létképesek, felmerült a kérdés, hogy vajon hogyan stabilizálódnak, ha dipolarofil jelenléte nélkül magukra hagyjuk őket.

A kérdés eldöntése céljából először szarkozint és β -fenil-fahéjaldehidet (**444a**) forraltunk xilolban. Mintegy harminc óra elteltével a kiindulási aldehid utolsó nyomai is eltűntek a reakcióelegyből. A feldolgozást követő oszlopkromatográfiás tisztítás után, a **455a** benzazepint kaptuk fő termékül, jó termeléssel (85 %). A termék 1H -NMR spektrumában jól megfigyelhető volt a C-3/C-4 protonok által alkotott AX_2 rendszer: a két H-3 proton egy dublettként (δ 2,90; $J_{AX} = 7,3$ Hz), míg a H-4 egy triplettként (δ 6,47; $J_{AX} = 7,3$ Hz) jelentkezett. Szubsztituált β -fenil-fahéjaldehid származékokkal elvégezve a kísérletet, megközelítőleg azonos eredményre jutottunk (182. ábra)

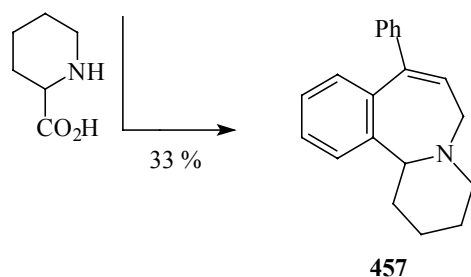
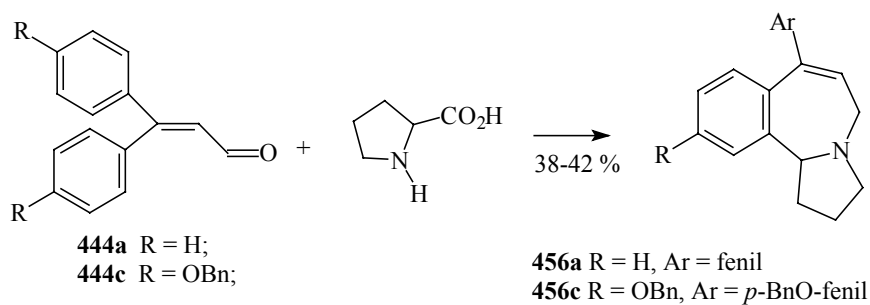


182. ábra

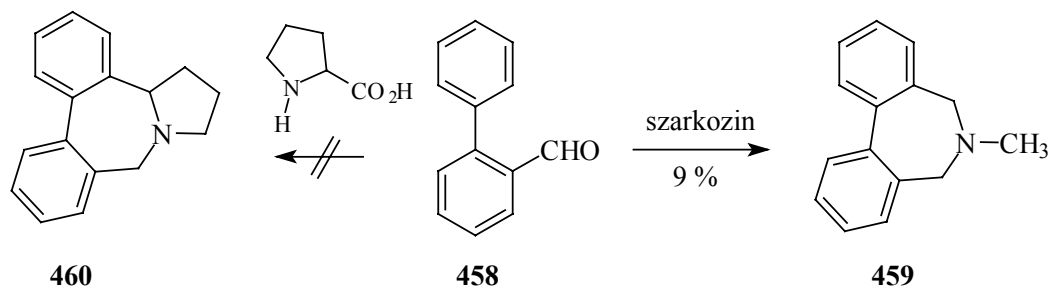
A reakciók menete megfelelt a bevezető részben részletezett elveknek: a képződött konjugált, nemstabilizált azometin-ilidek egy 8π elektron részvételével végbemenő electrociklizációs reakcióban, az aromás jelleg átmeneti megszűnésének ellenére is reagáltak, majd a képződött átmeneti termékek (**454**) 1,5-szigmatróp hidrogénvándorlással stabilizálódtak. Megjegyzendő azonban, hogy a reakció nem játszódott le toluolban, melynek forráshőmérséklete már korábban elegendő volt az azometin-ilid előállításához, ahogyan azt a csapdázási kísérlet igazolta (lásd 179. ábra). Felvetődik a kérdés, hogy vajon a dekarboxileződés, vagy pedig a cikloaddíció/electrociklizáció játszódik-e le először? Mivel a β -fenil-fahéjaldehid még hosszabb ideig tartó forralás után is visszanyerhető volt a reakcióelegyből, arra következtethetünk, hogy a *Gallagher és munkatársai*⁷⁴⁻⁵ által tapasztaltakhoz hasonlóan, (lásd 2.1.3. fejezet 16. ábra) ez esetben is reverzibilis az azometin-ilid képződés, és megelőzi a szén-dioxid eltávozását.

Bár szerényebb termeléssel, de végbement a reakció akkor is, ha a szarkozint ciklusos szekunder aminosavakkal, (prolin vagy pipekolinsav) helyettesítettük. Így egy lépésben olyan bonyolultabb gyűrűrendszereket is sikerült előállítanunk, mint a pirrolo[2,1-*a*][2]azepin (**456**), vagy pirido[2,1-*a*][2]azepin (**457**), melyek másképpen csak többlépéses szintézissel nyerhetők (183. ábra).

Ugyanezt a reakciót megpróbáltuk végrehajtani bifenil-2-karbaldehid (**458**) oxo-komponenssel is. A kiindulási aldehidet *Cullen és Sharp* módszerével 2-bróm-benzaldehidből állítottuk elő.⁴³⁰ Ezt szarkozinnal hevítve, a várakozásnak megfelelő termék (**459**) izolálható volt, bár sokkal kisebb termeléssel, mint a β -aril-fahéjaldehideket alkalmazó reakciókban. Ennek a magyarázata az lehet, hogy itt a 8π elektron mozgása során már két aromás gyűrű aromaticitását kell megbontani, amely feltehetőleg jelentős aktiválási energiát igényel. Azonos körülmények között, prolinnal az electrociklizációs reakció már nem is játszódott le (184. ábra), és a várt **460** helyett, **462** cikloaddukt volt izolálható (185. ábra).

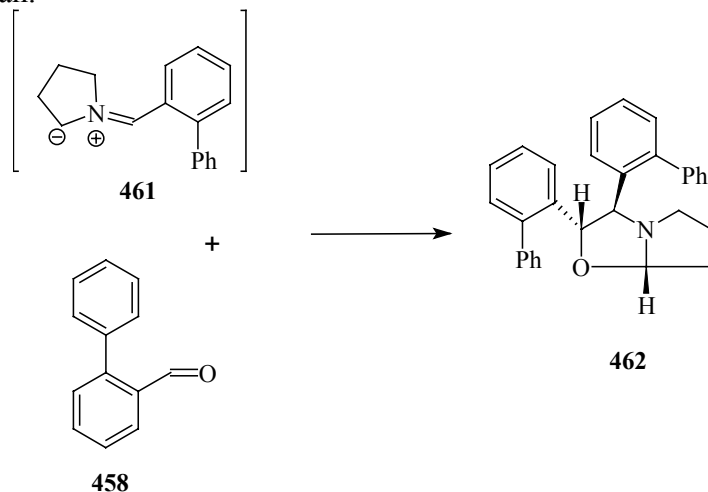


183. ábra



184. ábra

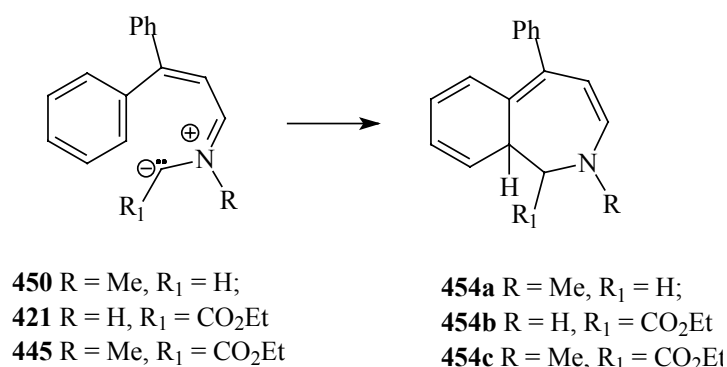
Az oxazolidin (**462**) egy sztereoizomerként keletkezett, melynek szerkezetét hasonló cikloadduktok ¹H-NMR adataival⁴²⁷ való összevetés alapján állapítottuk meg. Képződésére a magyarázat a következő: mivel a képződő **461** azometin-ilid nem volt képes 1,7-elektrociklizációs úton stabilizálódni, ezért a reakcióelegyben még jelenlévő aldehid C=O kettőskötésével, mint dipolarofillel reagált (185. ábra), a 3.1.2.3. és a 3.1.3.1. fejezetekben leírtakhoz hasonlóan.



185. ábra

Amint az az utóbbi három fejezetből kiderült a β -fenil-fahéjaldehidből (**444**) különféle aminosav származékokkal (glicinészter, szarkozin, szarkozin-észterek) képzett dipólok igen eltérően viselkedtek.

A jelenség kielégítőbb magyarázata érdekében energiaszámításokat végeztünk a **450**, **421**, **445** dipólokra ill. az electrociklizációs folyamataik eredményeképp képződő azepin származékokra (**454a-c**) nézve (186. ábra). Szemiempirikus (MOPAC PM3) módszert használtunk, s az Insight II (Release 2000) / MOPAC szoftverrel (MSI/Biosymm, CA, U.S.A) Silicon Graphics Octane munkaállomáson végeztük a kalkulációkat.



186. ábra

A számítások eredményeképp kapott képződéshőket a 42. táblázatban foglaltam össze. Amint várható volt a **450** ilid a legkevésbé stabilis, az észter csoport hiánya miatt. Feltehetően a **421** és **445** dipólok nagyobb stabilitása, nagyobb felezési idővel jár együtt, s ennek következtében több lehetőségük van saját prekursoraikkal reagálni. A nem stabilizált dipól ciklizációjával kialakuló **454a** köztitermék szintén kevésbé stabilis, mint analogonjai, valamint a hozzá vezető ciklizáció is exotermebb azoknál. Tehát a folyamat exotermebb jellege, valamint a stabilitási tulajdonságok közösen indokolhatják a kapott kísérleti eredményeket.

Intermedier	$\Delta H_f (kJ mol^{-1})$
450	413,8
421	17,4
445	34,9
454a	248,9
454b	- 80,9
454c	- 77,9

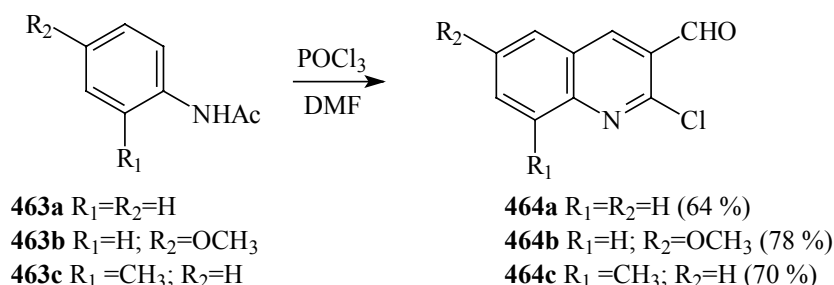
42. táblázat

3.2.3. Új heterociklusok előállítása elektrociklizációs reakciókkal

Az eddigiekben olyan azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakcióit vizsgáltuk, melyekben modellvegyületeként β -fenil-fahéjaldehidet alkalmaztunk a megfelelően konjugált azometin-ilidek előállítására. Az ilyen, többszörösen konjugált azometin-ilidek sajátosságainak megismerését követően kísérleteket kezdtünk a módszer általános felhasználhatóságának bemutatására. Célunk volt különféle heterociklusokat megfelelő funkciócsoportokkal ellátni, majd azt követően ezeket kihasználva egy azepin gyűrűt kapcsolni hozzá 1,7-elektrociklizációs reakció segítségével.

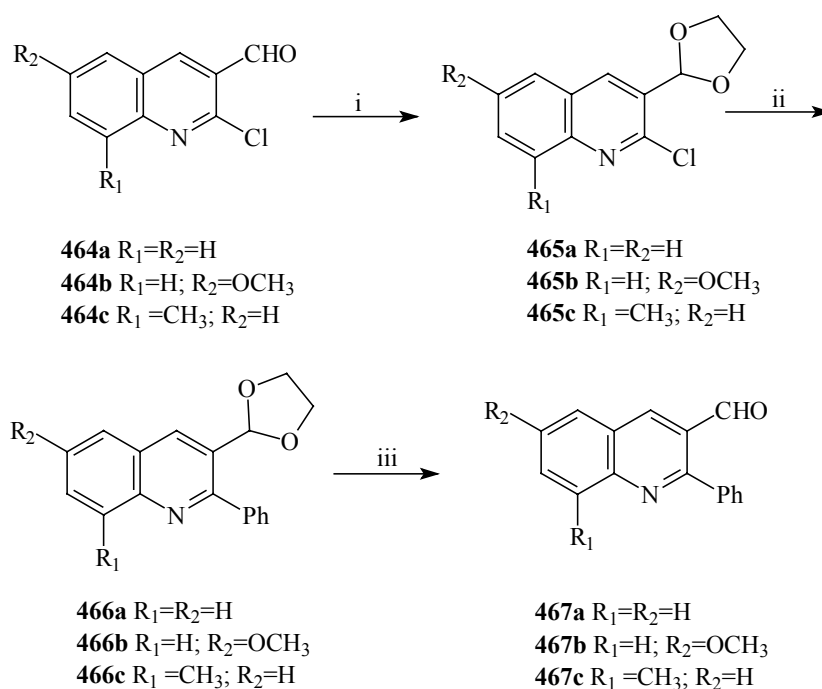
3.2.3.1. Pirrolo[3,4-*c*]kinolinok előállítása 1,5-dipoláris ciklizációval [32, 43]

Elsőként kinolin származékokat szemeltünk ki a módszer vizsgálata céljából. A Vilsmeier-reakcióval **463** acetanilidekből előállítható **464** kinolinok szintézisét *Otto Meth-Cohn* közölte még 1978-ban.⁴³¹ Az így nyerhető aldehidek reakciókészségét széleskörűen vizsgálták, számos funkciócsoport átalakítást ismertettek.⁴³² Az új heterociklusok előállítása mellett e vegyületek fontos intermedierei voltak olyan alkaloidok szintézisének mint a camphothecin,⁴³³⁻⁵ luotonin A,⁴³⁶ vagy nothapodytine.⁴³⁷ A mellékreakciók ellenére a reakcióban kapható termelések igen jók, igaz elsősorban elektronküldő szubsztituenseket tartalmazó acetanilidek esetén (187. ábra).⁴³⁸



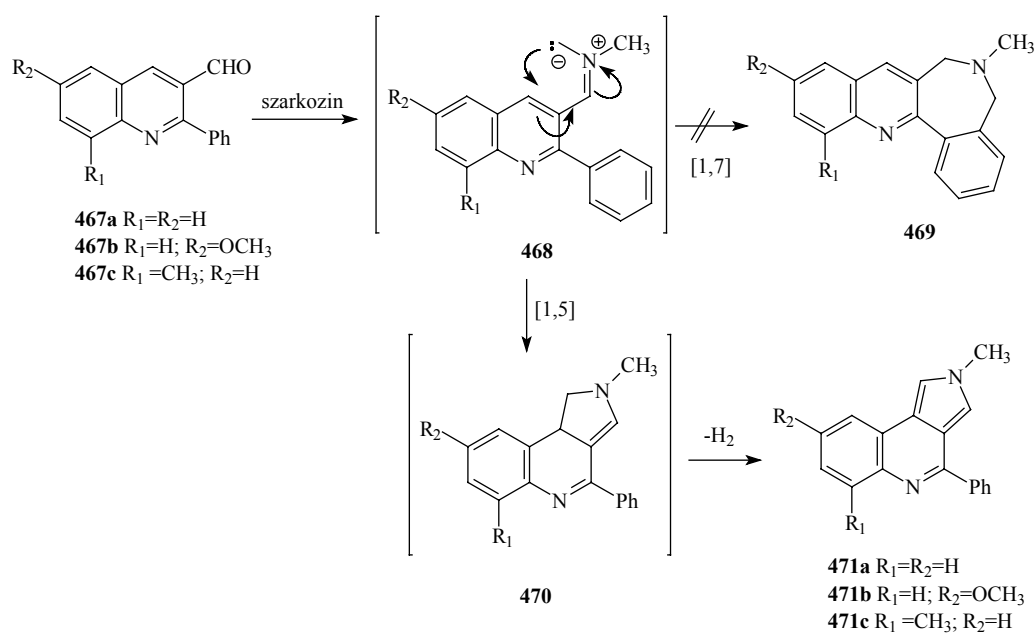
187. ábra

Ezekből a kinolinokból (**464a-c**) a továbbiakban olyan származékokat állítottunk elő amelyekben azometin-ilidek kialakítását követően elvi lehetőség van 1,7-elektrociklizációra is, melynek során kinolin gyűrűvel anellált azepinszármazékok alakulhatnak ki. Ilyen vegyületek például a 2-fenil-kinolin-3-karbaldehidek (**467a-c**). Ezeket a **464** kinolin-aldehidekből állítottuk elő Suzuki-féle aril-aril keresztkapcsolási reakcióval az aldehidfunkció átmeneti védelme mellett (188. ábra).



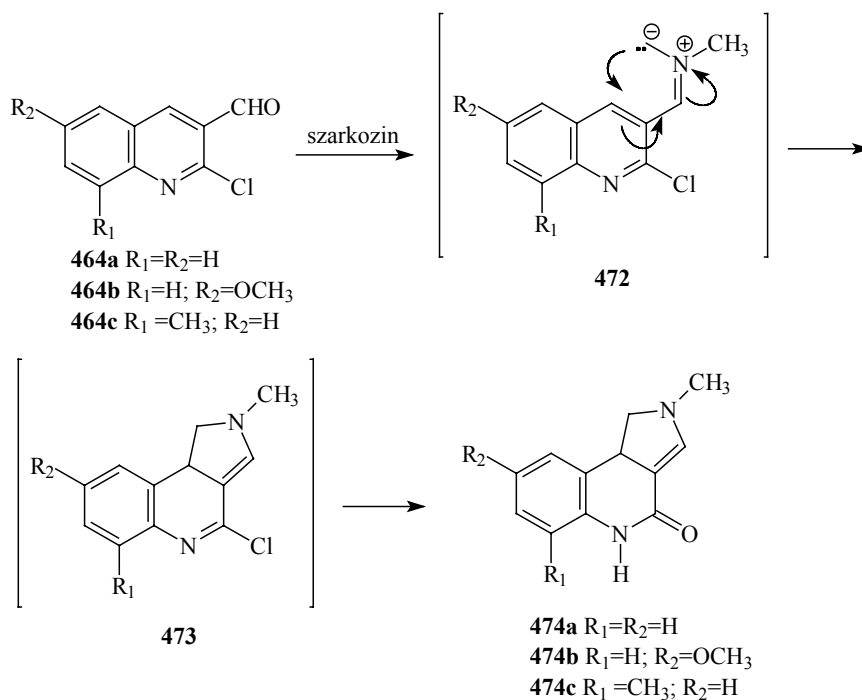
188. ábra Reagensok és körülmények: i. $HOCH_2CH_2OH$, PTSA, benzol, forralás; ii. $PhB(OH)_2$, $Pd(OAc)_2$, Ph_3P , K_2CO_3 , DME, H_2O , $80^\circ C$; iii. THF, HCl , H_2O , $60^\circ C$;

A 2-fenilkinolin-3-karbaldehideket (**467a-c**) feleslegben vett szarkozinnal reagáltattuk xilolban forralva. A dekarboxilezéses úton keletkező **468** azometin-ilidek részvételével, várakozásunkkal ellentétben nem 1,7-, hanem a kinolingyűrű 3-as pozícióján egy 1,5-dipoláris ciklizáció játszódott le. A reakcióban elsődlegesen keletkező termékből (**470**) az alkalmazott reakciókörülmények között spontán oxidációval keletkeznek a végtermékként kromatográfiás úton izolált **471a-c** pirrolo[3,4-*c*]-kinolin származékok közepes termeléssel (189. ábra).



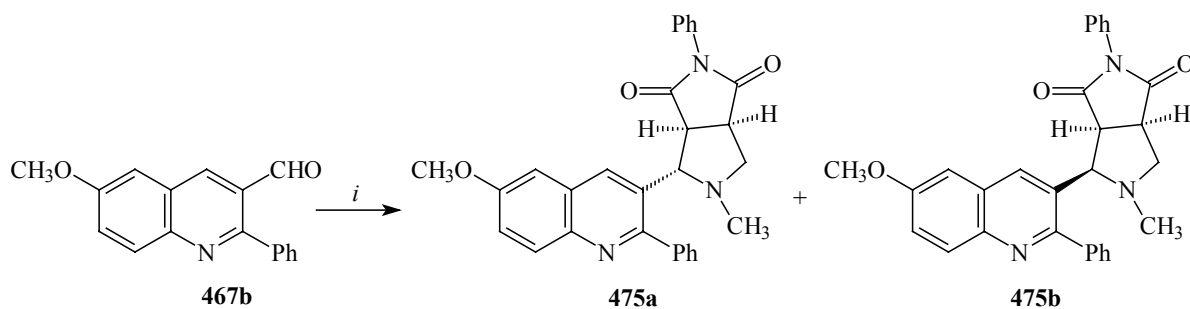
189. ábra Pirrolo[3,4-*c*]-kinolinok képződése 1,5-elektrociklizációval

A reakció általánosítható voltát bemutató megismételtük a kísérleteket a 2-klór-kinolin-aldehidekből (**464a-c**) kiindulva. A teljes konverzióhoz a szarkozint ismét többszörös mólfeleslegben kellett alkalmaznunk. Tapasztalataink szerint jobb eredményt értünk el, ha az aminosavat több részletben, egyenlő időközönként adagoltuk a reakcióelegyhez. Az 1,5-dipoláris ciklizációt követően feltehetőleg az elsődlegesen keletkező 4-klór-2-metil-2,9*b*-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]kinolin származékok (**473**) spontán hidrolízisét (a reakció során víz is keletkezik) követően kapjuk a **474a-c** 2-metil-2,4,5,9*b*-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]kinolin-4-onokat (190. ábra).



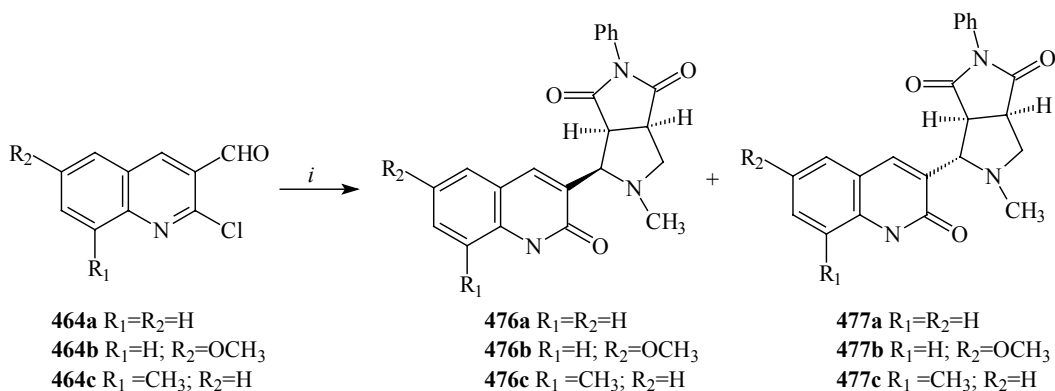
190. ábra

Az azometin-ilid köztitermék fellépésének bizonyítása érdekében a kísérleteket megismételtük ekvimoláris *N*-fenil-maleinimid jelenlétében is, amely a képződő azometin-iliddel reagálva, az elektrociklizációhoz képest gyors [3+2] cikloaddíciós reakcióban alakul át a megfelelő cikloadduktokká. A fenilcsoporttal helyettesített kinolin származékok (**476**) esetében **475a** *exo*- és **475b** *endo*-cikloadduktok 1:5 arányú elegye képződött melyből a fő izomer (**475b**) könnyen elkülöníthető volt (191. ábra). Ennek sztereokémiáját egy ¹H-n.O.e. kísérlet alapján határoztuk meg. A pirrolidin gyűrű 2-es hidrogénatomjának besugárzása egyértelműen erős jelet produkált a szomszédos H-2*a*-val, ami valószínűsíti e két proton *cis*-térállását. A dipolarofilból származó két hidrogén atom (H-2*a* és H-5*a*) relatív térállásának bizonyítására e módszerrel nem volt lehetőség a jelek teljes átfedése miatt, azonban ez a cikloaddíció mechanizmusa alapján az nagy bizonyossággal szintén *cis*-nek tekinthető.



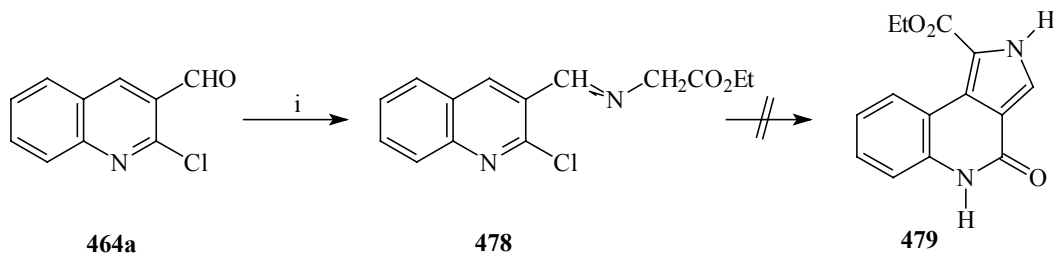
191. ábra Reagensek és körülmények: *i.* *N*-fenil-maleinimid, szarkozin, xilol, forralás;

Ezzel szemben a 2-klór-kinolin származékokkal (**464a-c**) elvégzett kísérletekkel során minden esetben a **476** és **477** izomerek 1:1 arányú elegye képződött. A kinolingyűrű 2-es pozíciójában a fentiekben tárgyalt elektrociklizációs kísérlet során tapasztalt hidrolízis (klór \Rightarrow OH csere) itt is bekövetkezik. A reakcióban keletkezett izomer cikloadduktok elegyét nem választottuk el egymástól (192. ábra).



192. ábra Reagensek és körülmények: *i.* *N*-fenil-maleinimid, szarkozin, xilol, forralás;

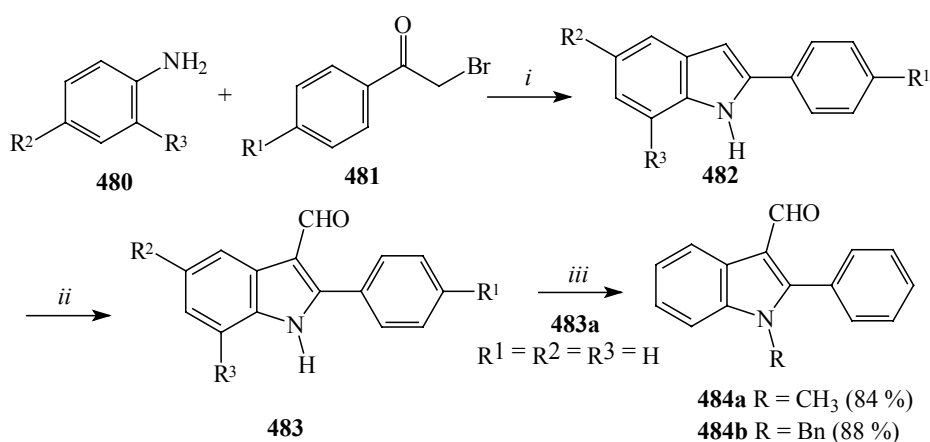
Kísérletet tettünk észterstabilizált azometin-ilidek 1,5-elektrociklizációs reakciójára is. A glicin-észterrel előállított Schiff-bázis (**478**) xilolban hosszú időn át forralva is stabilisnak bizonyult, elektrociklizáció, bomlás nem lépett fel (193. ábra).



193. ábra Reagensek és körülmények: *i.* $HCl.NH_2CH_2CO_2Et$, Et_3N , CH_2Cl_2 , r.t.;

3.2.3.2. Benz[5,6]azepino[4,3-*b*]indolok előállítása 1,7-dipoláris ciklizációval [40]

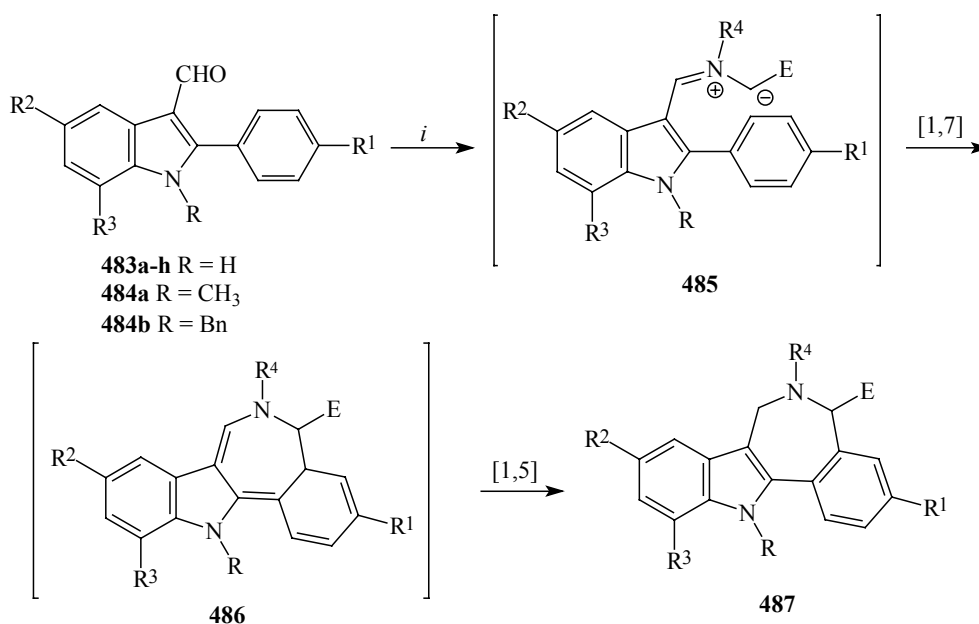
A 2-aryl-3-formil-indolokból (**483**) előállítható, kiterjedt konjugációt tartalmazó dipólok sajátosságait is részletesen vizsgáltuk. Ezekben az azometin-ilidekben a kinolin származékoknál megfigyelt 1,5-elektrociklizációs folyamat bekövetkezése nem lehetséges. A kiindulási anyagokat 2-aryl-indolokból (**482**) állítottuk elő Vilsmeier-reagens segítségével.⁴³⁹ A 2-fenil-indol-3-karbaldehid (**483a**) esetében az indol nitrogénjét benzilezéssel és metilezéssel is védtük, de az első elektrociklizációs reakciók során nyert tapasztalataink alapján a többi származék esetében ezt a lépést elhagytuk (193. ábra).



193. ábra Reagensek és körülmények: *i.* *N,N*-dimetil-anilin, 170 °C (45 – 62 %); *ii.* *POCl*₃, DMF, 80 °C (73 – 91%); *iii.* *KOBu*^{*t*}, MeI, ^{*t*}BuOH; vagy BnBr, NaH, DMF;

A nemstabilizált azometin-ilideket (**485**, R = H, Me, Bn, R⁴ = CH₃, Bn, E = H) szarkozin vagy *N*-benzil-glicin segítségével állítottuk elő minden esetben forró xilolban, a megfelelő aldehidekből. A várt 1,7-elektrociklizációt követő 1,5-szigmatróp hidrogén-vándorlás során keletkező termékeket (**487**) oszlopkromatográfiás tisztítást követően elfogadható termeléssel sikerült izolálni (194. ábra). Amint az a hozamokat összefoglaló 43. táblázat adataiból is kitűnik, azok a legtöbb esetben közel egyezők, azonban az ennek eléréséhez szükséges reakcióidő nagyban függ az alkalmazott aminosav és indol származék *N*-helyettesítőinek minőségétől. Érdekes módon a leggyorsabb reakciók rendre a nitrogénen védetlen indol származékok esetén játszódtak le.

Sikerült kiváltani az észterstabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakcióját (**485**, E = CO₂Me) is, bár ebben az esetben a termelések kifejezetten gyengék voltak. Néhány példán keresztül megvizsgáltuk a 2-aryl-csoport helyettesítőinek esetleges szerepét is e reakciókban, azonban ezek jelenléte nem okozott lényeges eltérést sem a reakcióidőben, sem a termelésben.



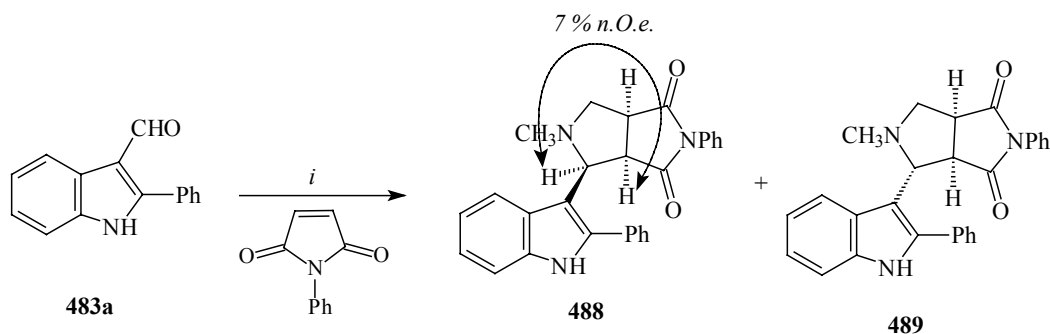
194. ábra Reagensok és körülmények: *i.* $E = H$: szarkozin vagy *N*-benzil-glicin, xilol, reflux; $E = CO_2CH_3$: $CH_3NCH_2CO_2CH_3 \cdot HCl$, Et_3N , xilol, reflux.

	Kiindulási anyag	R	R^1	R^2	R^3	R^4	E	Reakció idő (h)	Termék	Termelés %
1	483a	H	H	H	H	CH_3	H	6	487a	54
2	483a	H	H	H	H	Bn	H	10	487b	46
3	484a	CH_3	H	H	H	CH_3	H	18	487c	46
4	484a	CH_3	H	H	H	Bn	H	16	487d	38
5	484b	Bn	H	H	H	CH_3	H	18	487e	40
6	484b	Bn	H	H	H	Bn	H	96	487f	41*
7	483a	H	H	H	H	CH_3	CO_2CH_3	15	487g	15
8	484a	CH_3	H	H	H	CH_3	CO_2CH_3	20	487h	18
9	484b	Bn	H	H	H	CH_3	CO_2CH_3	60	487i	-
10	483b	H	CH_3	H	H	CH_3	H	6	487j	52
11	483c	H	Cl	H	H	CH_3	H	8	487k	58
12	483d	H	CH_3O	H	H	CH_3	H	6	487l	55
13	483e	H	H	CH_3O	H	CH_3	H	6	487m	59
14	483f	H	Br	CH_3O	H	CH_3	H	8	487n	55
15	483g	H	H	H	CH_3	CH_3	H	6	487o	54
16	483h	H	Br	H	CH_3	CH_3	H	6	487p	61

* ≈ 20 % kiindulási anyag visszanyerve

43. táblázat Az előállított benz[5,6]azepino[4,3-b]indolok

Az azometin-ilidek részvételét ezen reakciókban csapdázási kísérlettel igazoltuk, melyben két diasztereomer cikloaddukt (**488** és **489**) 5:1 arányú elegye képződött jó termeléssel. A fő izomer (**488**) sztereomkémiáját n.O.e. kísérlettel bizonyítottuk (195. ábra).

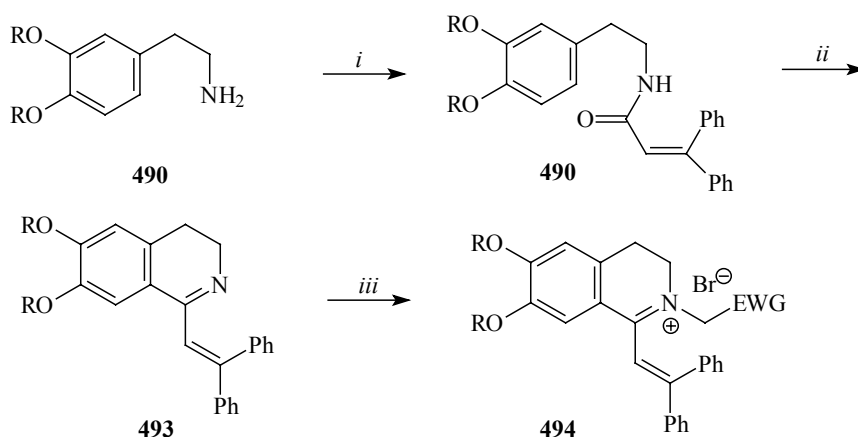


195. ábra Reagensok és körülmények: *i.* szarkozin, toluol, reflux; (92 %);

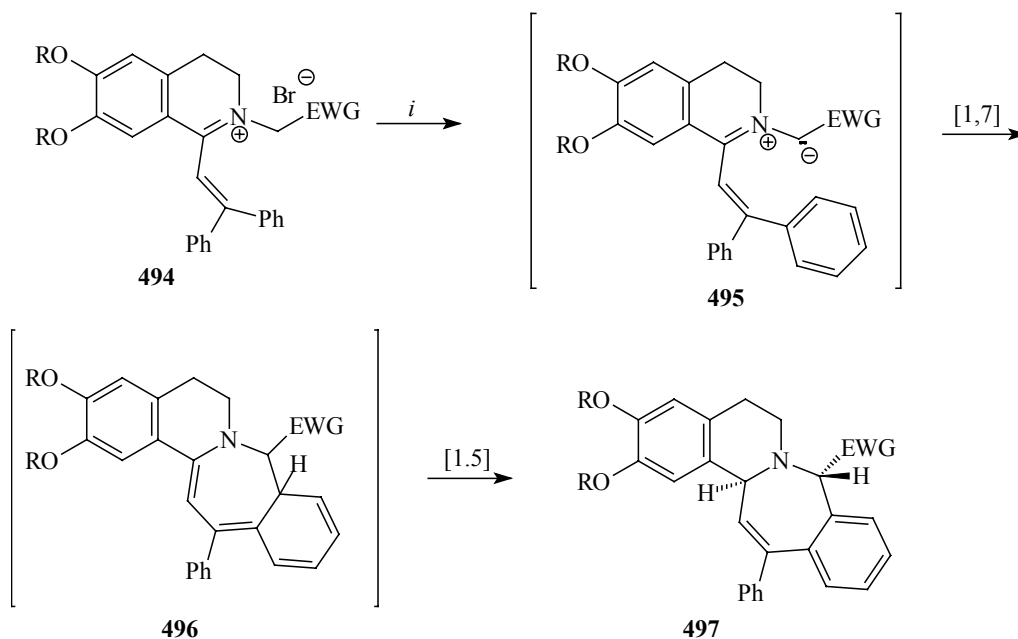
3.2.3.4. Benz[5,6]azepino[2,1-*a*]izokinolinok és benz[5,6]azepino[2,1-*a*]- β -karbolinok előállítása 1,7-dipoláris ciklizációval [31, 46, 47]

Bár az eddig ismertetett kísérleti eredményeink alapján joggal feltételezhattuk volna, hogy az észterstabilizált azometin-ilidek nem, vagy csak nehezen készíthetők 1,7-elektrociklizációs reakcióra, mégis egy újabb kísérletet tettünk ilyen dipólokkal.

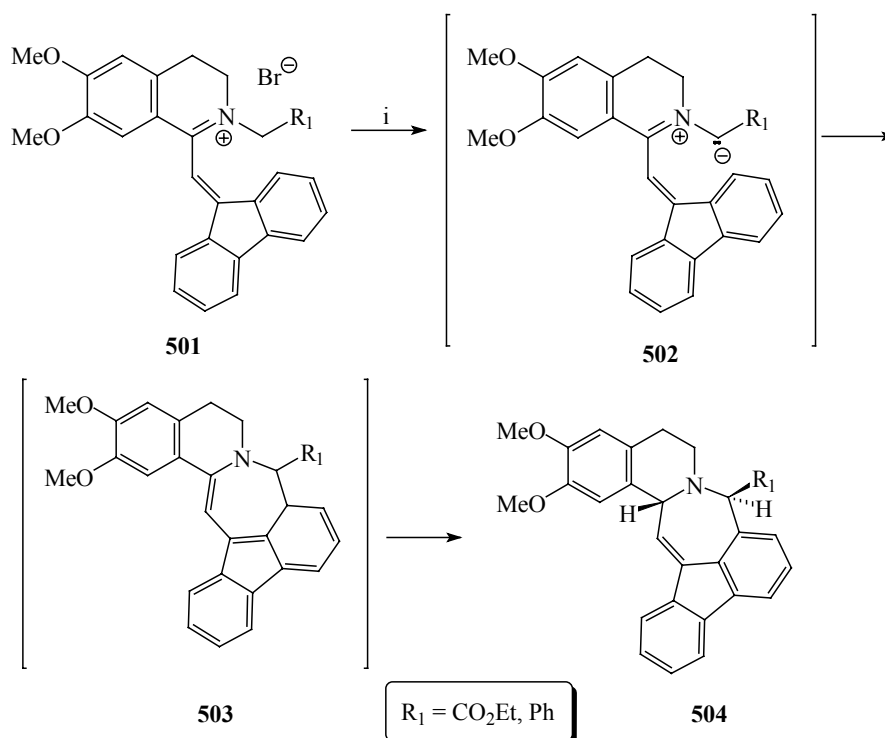
Ezúttal olyan dihidroizokinolin származékokat (**493**) állítottunk elő, melyek az 1-es pozícióban oldalláncként megfelelő térállású és telítetlenségű helyettesítőt tartalmaztak. A dihidroizokinolinokat (**493**) többféle elektronszívó szubsztituenszt tartalmazó alkilezőszerrel kvaternereztek, melynek eredményeképpen minden esetben jó termeléssel jutottunk az azometin-ilid prekursor **494** dihidroizokinolinium sókhoz (196. ábra).



196. ábra R = Me, Et; *Reagensok és körülmények:* i. $\text{Ph}_2\text{C}=\text{CHCOCl}$, NaOH, Et_2O , H_2O , r.t. (88 %); ii. POCl_3 , toluol, forralás (72 %); iii. EWG- CH_2Br , Et_2O , r.t. (95-100 %);

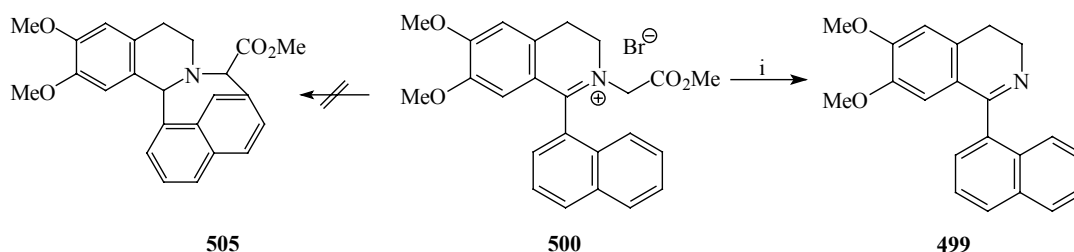


197. ábra *Reagensok és körülmények:* i. Et_3N , EtOH , r.t.



199. ábra Reagensek és körülmények: *i.* Et_3N , EtOH , *r.t.* (44-49 %)

A naftalin-gyűrűvel kapcsolt izokinolin származékból képzett kvaterner só (500) bázisokkal (Et_3N , DBU, DABCO) különböző oldószerekben kezelve csak az alkilezési reakció alapanyagául szolgáló izokinolin bázist (499) sikerült visszanyernünk, azt is csak csekély termeléssel (200. ábra).

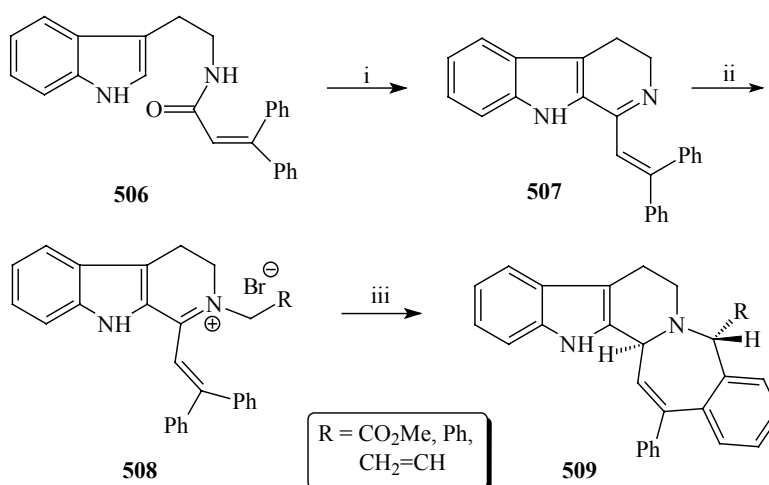


200. ábra Reagensek és körülmények: *i.* Et_3N , EtOH , *r.t.*

Ez utóbbi két kísérletsorozat többé-kevésbé megmutatta a módszer korlátait. Az eredetileg a β -fenil-fahéjsavból származó, az elektrociklizációban résztvevő aromás gyűrű – mivel a konjugációban szereplő kötésen kívül semmilyen módon nincs kötve a molekulához, gyakorlatilag teljesen szabadon mozoghat, s ennek köszönhetően könnyen felveheti az elektrociklizációs reakció bekövetkezéséhez szükséges legkedvezőbb térhelyzetet. A fluorénből kialakított modellvegyületben azonban a két fenilcsoport között egy további kötés is található, s ez valamelyest korlátozza reakcióban résztvevő kettőskötés szabad mozgását. Valószínűleg az átmeneti állapot során nagyobb a távolság az újonnan létesülő kötés atomjai között mint az első esetben, és így nagyobb energiagátat kell legyőzni a reakció sikeres végbemeneteléhez. Ezt jelzik a némileg alacsonyabb termelési adatok is. A naftalin második gyűrűjének egyik konjugált kettőskötése ugyan megfelelő térállású, de a „merev” szerkezet

miatt hozzáférhetősége a legkisebb az eddigi példák közül. Ebben az esetben a távolság már túl nagyra bizonyult az új kötés létrejöttéhez, az electrociklizáció helyett mindössze egy dealkilezési reakció játszódik le.

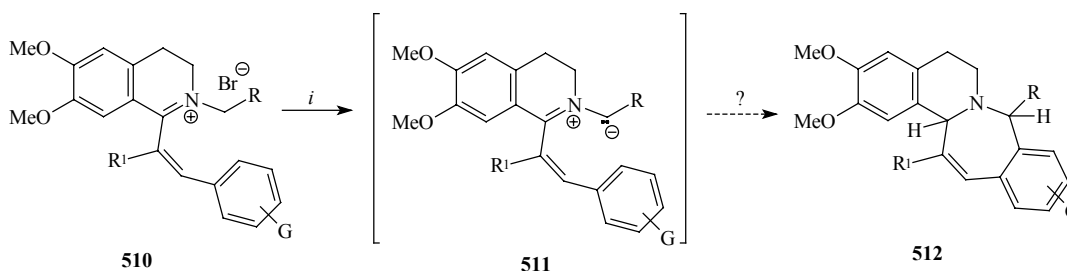
Végül, de nem utolsósorban az 1,7-electrociklizációs benzazepin-anellálási módszert β -karbolin származékokra is sikerrel lehetett kiterjeszteni. Az eddigiekhez teljesen hasonló módon három lépésben, ezúttal triptaminból, a megfelelő dihidro- β -karbolinon (**507**) keresztül előállított kvaterner sók (**508**) a bázikus kezelés hatására, ha csak közepes termeléssel is, de átalakultak a várt 7,8,13,13*b*-tetrahidro-5*H*-benz[5,6]azepino[2,1-*a*]- β -karbolin származékokká (**509**) (201. ábra).



201. ábra Reagensek és körülmények: i. POCl_3 , toluol, reflux (77 %); ii. $\text{R-CH}_2\text{Br}$, Et_2O , r.t. (88-96 %); iii. Et_3N , EtOH , r.t. (51-66 %)

3.2.3.5. Pirrolo[2,1-*a*]izokinolinok előállítása azometin-ilidek 1,5-dipoláris ciklizációjával – A lamellarin alkaloidok gyűrűrendszerének egyszerű szintézise [45]

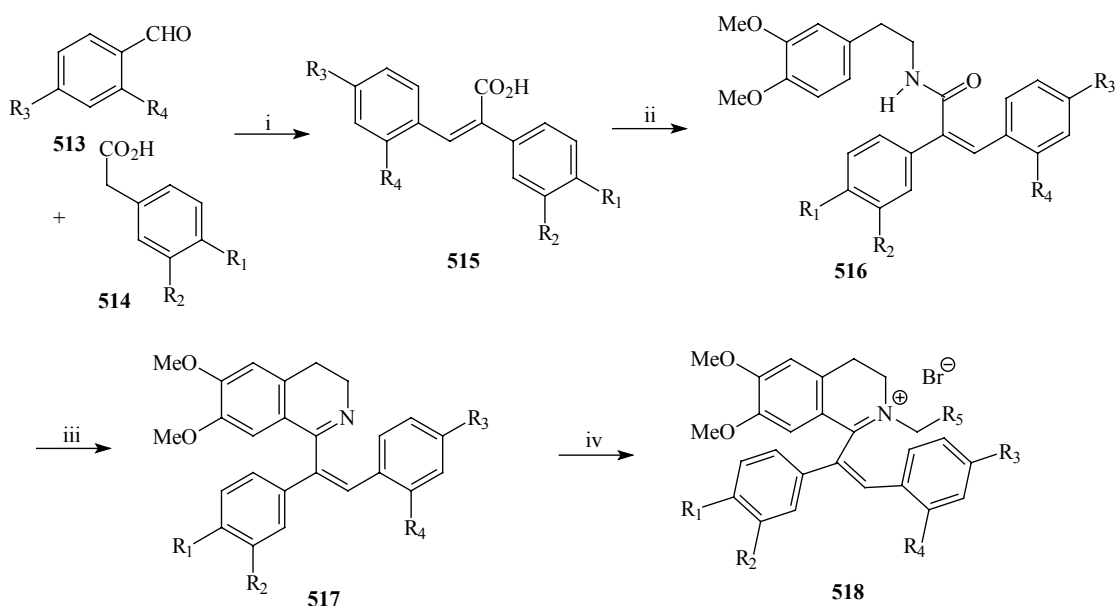
Az előző fejezetben ismertetett vizsgálataink során, bár terveztük, de a kiindulási anyagok hozzáférhetőségének nehézségei miatt nem vizsgáltuk az electrociklizációban résztvevő aromás gyűrű helyettesítőinek esetleges befolyását a reakció kimenetelére. Azt gondoltuk, hogy a könnyen előállítható sztilbén-savakból (**515**) a jól bevált úton elkészített izokinolin származékokat felhasználva ezt könnyebben megtehetjük (202. ábra).



202. ábra

A sztilbén-savakat (**515**) megfelelő aromás aldehidből (**513**) és arilecetsavból (**514**) – irodalomban leírt módszert⁴⁴⁰ követve – ecetsavanhidrid és trietilamin keverékében állítotuk

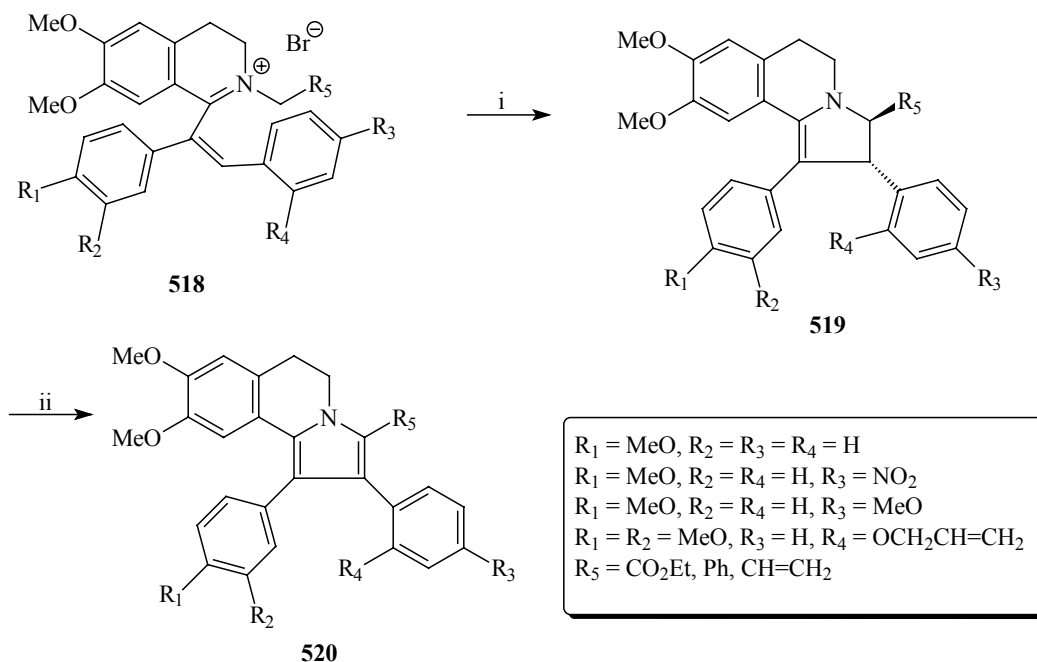
elő. Bár **515** mindkét geometriai izomerje keletkezik, de a fő komponensként mutakozó *E*-izomer minden esetben egy, vagy két átkristályosítást követően tisztán kinyerhető volt. Ezt követően az elektrociklizációhoz szükséges **518** izokinolinium kvaterner sókat 4 lépésben állítottuk elő. Az **515** sztilbénsavat tionilkloriddal savkloriddá alakítottuk, majd azt 3,4-dimetoxi-feniletillaminnal reagáltattuk trietilamin savmegkötő jelenlétében. A Bischler-Napieralski ciklizációt követően kapott **517** dihidroizokinolint brómcetsav-metilészterrel, benzilbromiddal és allilbromiddal is szobahőmérsékleten, éter oldószerben könnyen a kvaternerezni lehetett (203. ábra).



203. ábra Reagensek és körülmények: i. Ac_2O, Et_3N , forralás (48-66 %); ii. (a) $SOCl_2, CH_2Cl_2$, forralás majd (b) dimetoxi-feniletillamin (490), Et_3N, CH_2Cl_2 , r.t.; (90-95 %) iii. $POCl_3$, toluol, reflux (90-96 %); iv. R_5-CH_2Br, Et_2O , r.t. (95-98 %);

A nem várt fordulat ezután következett: a trietilamin bázis felhasználásával előállított **511** azometin-ilidek a várt 1,7-elektrociklizációs reakció helyett 1,5-elektrociklizáció útján stabilizálódtak. Amikor brómcetsav metilésztert, vagy allilbromidot alkalmaztunk kvaternerezőszerként, a bázis hatására lassú átalakulás volt megfigyelhető, majd mintegy 48 – 72 óra elteltével egy pirrol származék (**520**) volt izolálható, közepes termeléssel. Az *N*-benzil-izokinolinium sók (**518** $R_5 = Ph$) reakciója már néhány óra lejátszódott, és az NMR-spektrumok tanúbizonysága szerint - az előző esetekben valószínűleg csak instabil intermediereként fellépő - **519** pirrolin származék keletkezett. Az anyalúgból ha csekély termeléssel is, de a megfelelő **520** pirrol származék is izolálható volt (204. ábra).

Ez az eredmény a gátló szterikus faktorok és egy aromás gyűrű elektronrendszerének megbontásához szükséges aktiválási energia érzékeny egyensúlyára világít rá a vizsgált izokinolinium azometin-ilidek esetében.

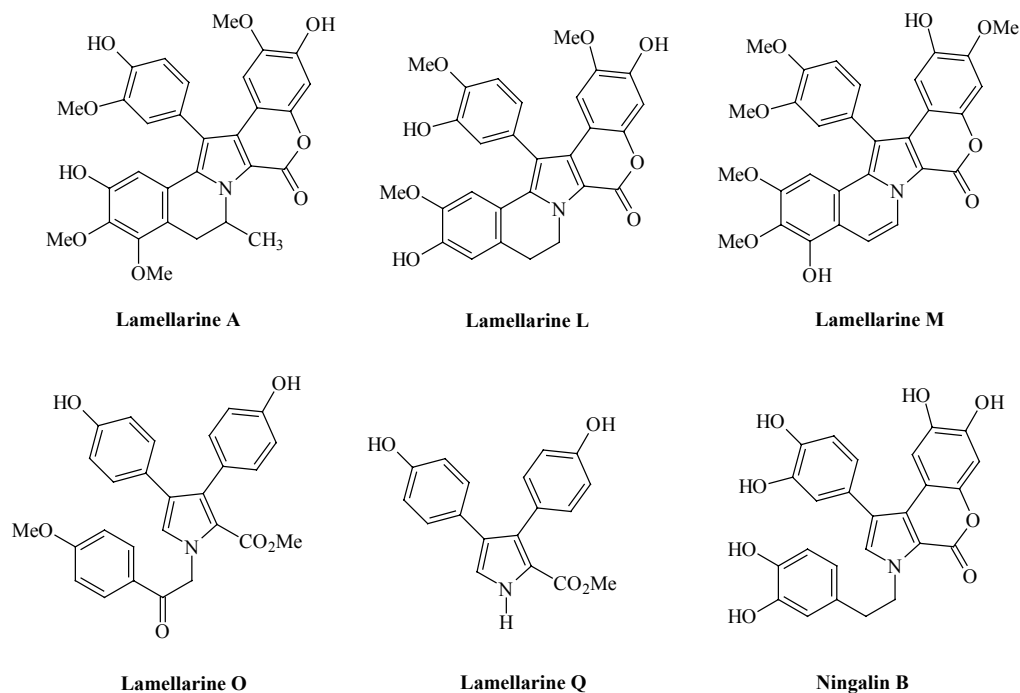


204. ábra Reagensek és körülmények: i. Et_3N , EtOH , r.t. ii. „O”, oldószer, r.t.;

Bár az eredeti tervünk – az 1,7-elektrociklizációs reakciók szubsztituens-hatásainak vizsgálata – megghiúsult, azonban egy új, széleskörűen variálható pirrolo[2,1-*a*]izokinolin szintézis került a kezünkbe.

Mivel az 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciók vizsgálata során más úton, számos pirrolo[2,1-*a*]izokinolint előállítottunk már, ezen eredmények a lehetséges hasznosítása számunkra azonnal kézenfekvő volt: a kiindulási anyagok aromás gyűrűjén levő helyettesítők helyes megválasztásával a lamellarin-alkaloidok gyűrűrendszerének előállítása elérhető közelségbe került.

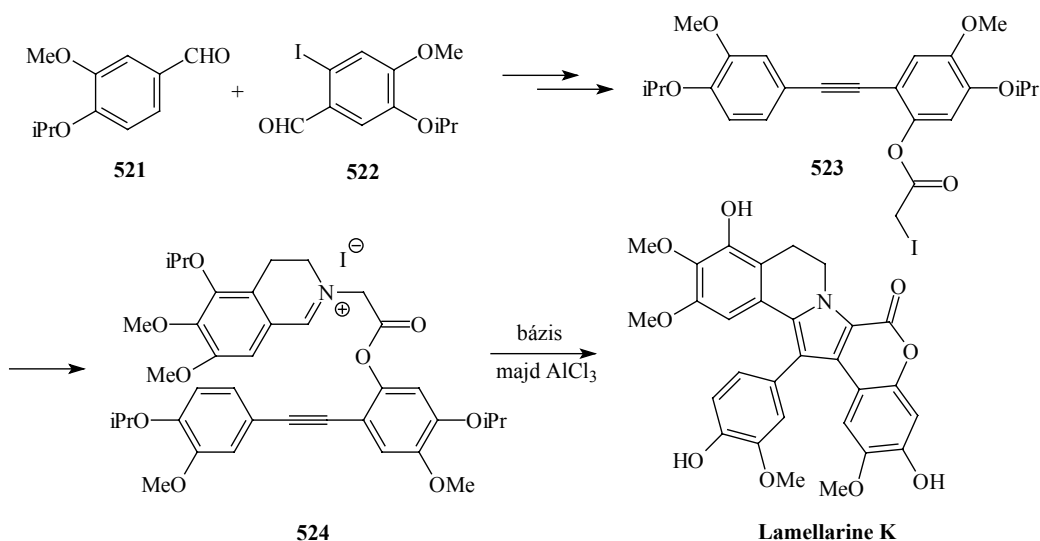
A lamellarin-alkaloidokat *Faulkner és munkatársai*⁴⁴¹ izolálták 6 félé *Lamellaria* fajhoz tartozó puhatestűekből, amelyeket a Csendes-óceánon Pápua-új-Guinea közelében gyűjtöttek. Ezt követően a kagylókat 3 éven keresztül 4 °C hőmérsékleten metanolban tárolták, majd a metanolos oldatból nyert anyag etilacetátban és diklórmetánban oldódó részét preparatív vékonyrétegekromatográfiásan elválasztották és így négy UV aktív sávot nyertek. Mindegyik sávot még fordított fázisú folyadékkromatográfiás módszerrel tisztították, majd ezt követően a négy anyag szerkezetét meghatározták és a lamellarin A,B,C,D neveket adták nekik. A későbbiekben számos hasonló szerkezetű alkaloid került elő és ma már több mint 50 ilyen vegyület ismert természetes forrásokból.⁴⁴²⁻⁶ Tulajdonképpen mindegyik egy olyan pirrol-2-karboxilát származék, amely a 3-as és 4-es pozícióban egy arilcsoporttal van szubsztituálva, a nitrogénhez pedig egy feniletill-csoport kapcsolódik – az összekapcsolódások számában és az oxidációs fokban mutatkozik némi eltérés (205. ábra).



205. ábra Néhány lamellarin alkaloid

E vegyületek igazi jelentőségét biológiai aktivitásuk adja: számos képviselőjük hatásosan gátolja a sejtosztódást, citotoxikus hatású (gyakran több gyógyszerre már rezisztensnek bizonyult sejtvonalak esetén is)⁴⁴⁷⁻⁹ HIV-1 integráz⁴⁵⁰⁻¹ és topoizomeráz I inhibitor hatást⁴⁵² is megfigyeltek néhány esetben.

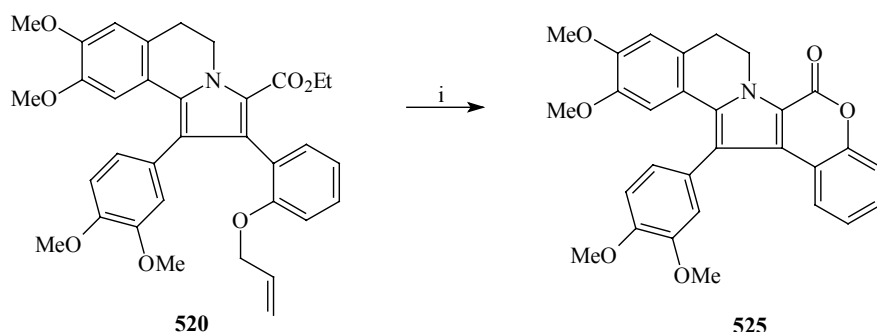
Korábbi munkáink során már foglalkoztatott minket a gondolat, hogy a 3.1.3.2. fejezetben leírt cikloaddíciós reakciót felhasználva megfelelő dipolarofil kiválasztásával, vagy a cikloadduktok átalakításával olyan intermediereket nyerjünk, amelyekből ezek az alkaloidok előállíthatók. Ezirányú vizsgálatainkat az szakította meg, hogy egy ausztrál kutatócsoport közzétett egy új szintézist, amelyben **524** intramolekuláris cikloaddíciójával állították elő a lamellarin K nevű származékot (206. ábra).⁴⁵³ A módszert mások szilárd-fázisú szintézisre is adaptálták és kiterjesztették új, a természetből még nem ismert származékokra is.⁴⁵⁴⁻⁵



206. ábra A lamellarin K szintézise

Bár ezen kívül még 6-7 egymástól többé-kevésbé független stratégiával megvalósított szintézis is ismertté vált az első izolálás óta eltelt alig több mint 20 évben,⁴⁵⁶⁻⁴⁶⁵ úgy tűnt, hogy a véletlenül ölünkbe hullott módszerünk a variabilitást és az alkalmazott reakciókörülmények könnyű reprodukálhatóságát és alacsony költségét tekintve a legtöbb ismert szintézissel felveheti a versenyt.

E feltételezésünk igazolása érdekében szalicilaldehiddből (**513** $R_3=H$, $R_4=OH$) kiindulva annak fenolos hidroxil-csoportját allil-éter formájában megvédtük, majd a fentiek szerint (203. és 204. ábra) öt lépésben, jó termeléssel állítottuk elő a megfelelő pirrol származékot (**520** $R_1=R_2=OMe$, $R_3=H$, $R_4=O$ -allil, $R_5=CO_2Et$). Az allil-csoportot *Boss és Scheffold* módszerével⁴⁶⁶ Pd/C katalizátor és *p*-toluolszulfonsav jelenlétében forró vizes etanolban eltávolítva a laktonizáció az alkalmazott reakciókörülmények között spontán bekövetkezett, s a célul kitűzött **525** pentaciklust adta egyetlen termékként (207. ábra).



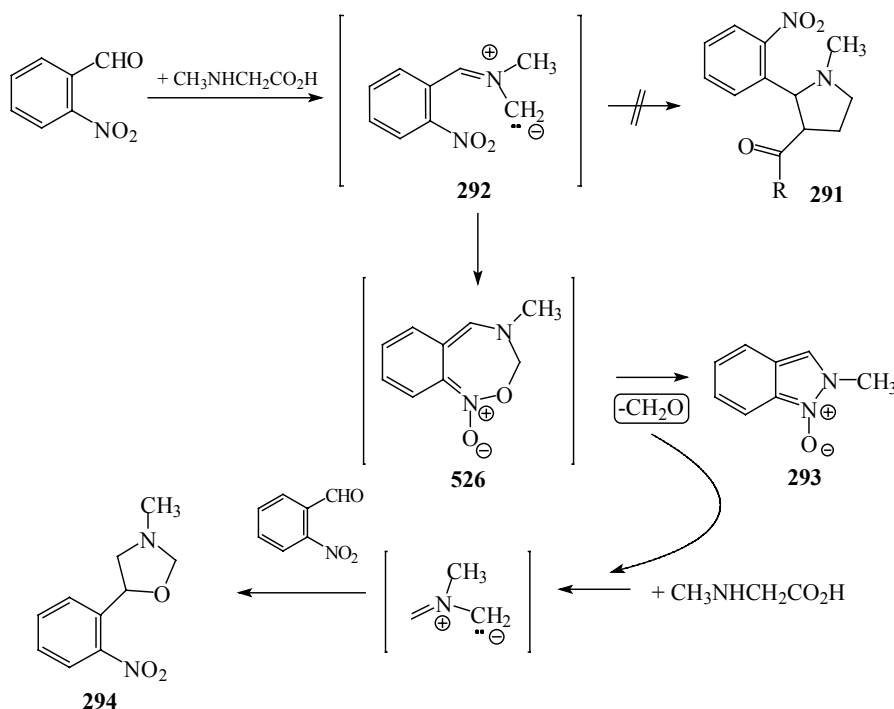
207. ábra Reagensok és körülmények: i. Pd/C, PTSA, EtOH, H₂O, forralás;

3.2.4. 1,7-Dipoláris ciklizáció nitro-csoport részvételével – Indazol-*N*-oxidok új szintézise [25, 38, 46]

A martinellin-alkaloidok előállításra tett kísérletek során (lásd 3.1.1.2. fejezet), amikor szarkozint, *o*-nitro-benzaldehidet, valamint egy megfelelő dipolarofilt (pl. metil-vinilketont, ill. etilakrilátot) forraltunk benzolban vagy toluolban mindig ugyanazt a két terméket kaptuk eredményül, amelyekről az első NMR-mérések után azonnal világossá vált, hogy egyik sem a várt **291** cikloaddukt. A termékek kromatográfiásan elválaszthatók voltak, s a **294** aril-oxazolidinnel, valamint a **293** indazol származékkal azonosítottuk őket a spektroszkópiás mérések alapján (98. ábra).

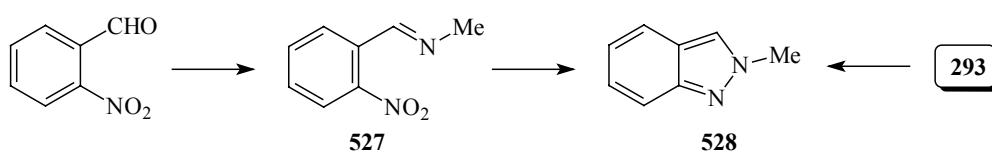
Mivel a termékekben a dipolarofilből származó rész nem jelent meg, ezért a reakciót megismételtük csupán az aldehiddel és az aminosavval. Ebben az esetben is ugyanarra az eredményre jutottunk, igazolván, hogy a dipolarofilnek nincs szerepe a reakcióban. A termékek keletkezését a 208. ábrán feltüntetett reakciósorral magyarázhatjuk. Az aldehiddből és a szarkozinból képződik ugyan egy nemstabilizált azometin-ilid (**292**), azonban a kapcsolódó aromás gyűrűn az orto-helyzetű nitrocsoport teljesen felborítja a szokásos reakcióutat. Ebben az esetben végbemehet egy 1,7-elektrociklizációs folyamat melyben a szükséges 8 π elektronból kettő a nitrocsoportból származik. A keletkező **526** oxadiazepin bomlásával már könnyen magyarázható a termékek képződése: formaldehid-vesztéssel jelenik meg a **293** indazol-*N*-oxid származék, illetve a kilépő formaldehid a nagy feleslegben

jelenlévő szarkozinnal egy igen reaktív azometin-ilidet képez, mely azután addicionálódik a szintén jelenlévő aldehid C=O kettős kötésére. Ennek az eredménye a másik termék, a **294** aril-oxazolidin (208. ábra).



208. ábra

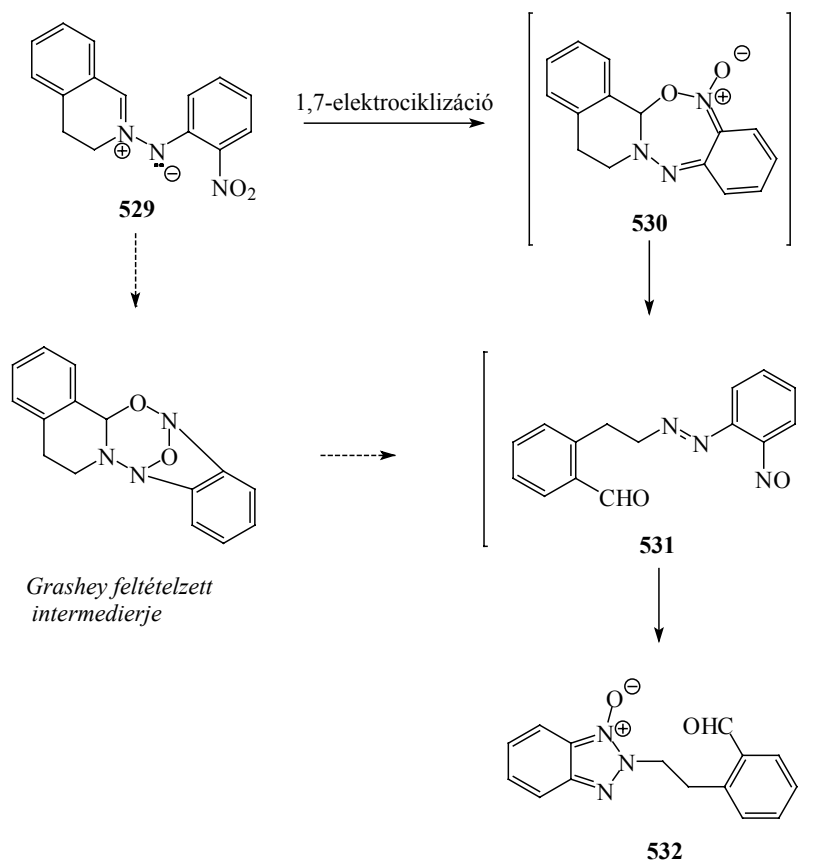
Annak megerősítésére, hogy a reakciósorban valóban egy indazol-*N*-oxid képződött, további kísérleteket végeztünk. Egyrészt független úton előállítottuk az *N*-metil-indazolt (**528**) *o*-nitro-benzaldehid és metilamin iminjének trietil-foszfitos redukciójával,⁴⁶⁷ másrészt a **293** vegyületet katalitikusan (Pd/C) hidrogéneztük. Megelégedéssel tapasztaltuk, hogy a két reakciótermék azonos volt, s így **293** szerkezetét illetően nem maradt kétség (209. ábra).



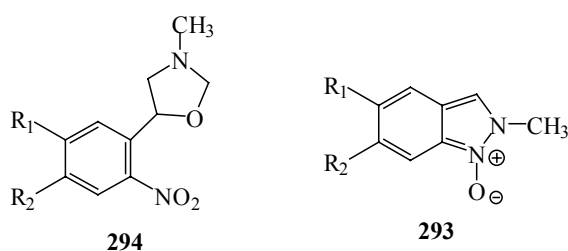
209. ábra

Az aril-oxazolidinok (**294**) képződését független úton is igazoltuk, mely reakcióban a három komponenst összekeverve egy lépésben keletkezik a kívánt heterociklus. Ez az eljárás az alapja hatékony, kétlépéses szintézisünknek 2-dimetilamino-ariletanolok (**401**) előállítására (lásd. 3.1.3.1. fejezet)

A felfedezés, miszerint a folyamat kulcslépése egy 1,7-elektrociklizáció, fontos, mert eddig azometin-ilidek hasonló reakciója nitrocsoporttal példa nélkül állt, csupán nitril-ilid,⁴⁶⁸ ill. azometin-imin⁴⁶⁹ esetében tapasztaltak hasonló reakciót, bár a folyamatok helyes értelmezésével a szerzők adósok maradtak mindkét esetben. (210. ábra).

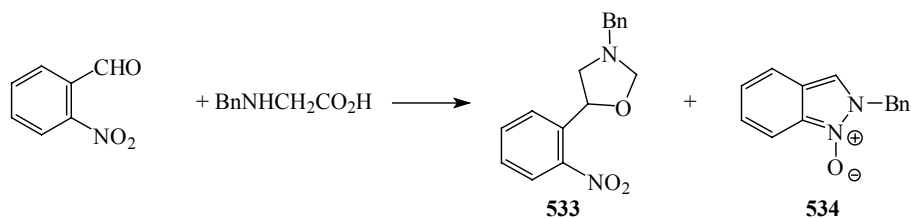


Ezután célul tűztük ki a fentiekben vázolt megfigyelések eredményeinek felhasználását további indazol származékok előállítása érdekében. Először is megvizsgáltuk a reakciót más *o*-nitro-benzaldehyde-kkel is. Tapasztalataink szerint az aromás gyűrűn elhelyezkedő egyéb szubsztituensnek nincs befolyásoló szerepe, de a termékek minden esetben gyengébbek (45. táblázat). A reakció *N*-benzil-glicinnel is a várt két terméket (**533** és **534**) adta (211. ábra).



	R^1	R^2	reakció idő	termékek	
1	H	H	2 h	294a: 40 %	293a: 43 %
2	CH ₃ O	CH ₃ O	6 h	294b: 32 %	293b: 30 %
3	OCH ₂ O		8 h	294c: 34 %	293c: 38 %
4	Br	H	3 h	294d: 37 %	293d: 33 %

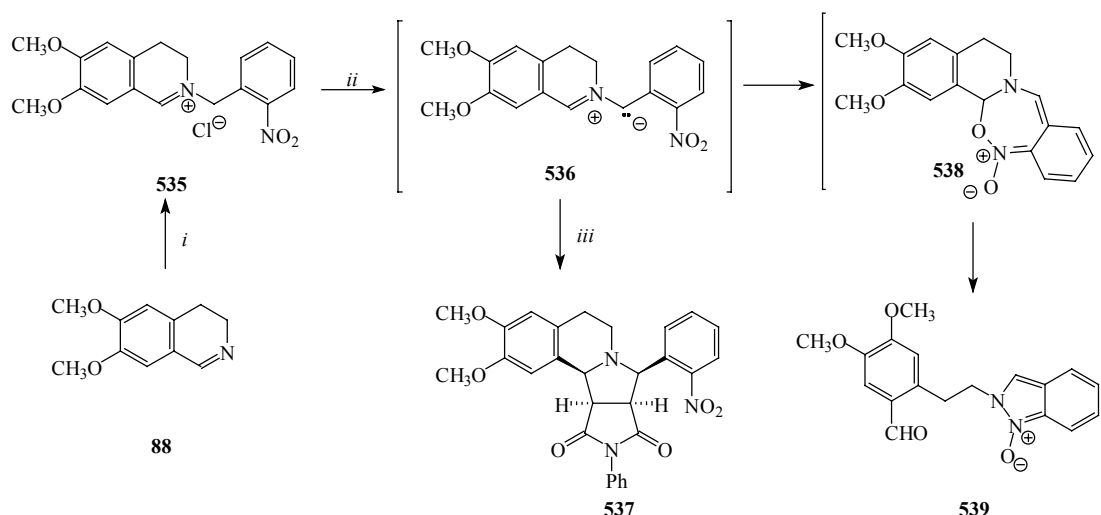
45. táblázat



211. ábra

Annak érdekében, hogy bizonyítékot szerezzünk arra nézve, hogy nem egyedi reakcióval van dolgunk, további nitrocsoportot és azometin-ilidet tartalmazó, 8π -elektronos rendszereket hoztunk létre. E célból újra izokinolin származékokat készítettünk el Bischler-Napieralski reakcióval.

Az elektrociklizációs kísérletet először a 6,7-dimetoxi-dihidroizokinolinból (**88**) 2-nitro-benzilkloriddal előállított kvaterner sóval (**535**) végeztük el. E vegyületből trietilaminnal képződik az azometin-ilid (**536**), amely reaktív dipolarofil, mint például *N*-fenil-maleinimid jelenlétében, az **537** cikloadduktot adja, míg a dipolarofil nélkül az **539** indazol származékká alakul. Ebben az esetben formaldehid kihasadására nincs lehetőség, mivel az **538** oxadiazepin intermedierben ehhez szén-szén kötés hasadására lenne szükség (212. ábra).

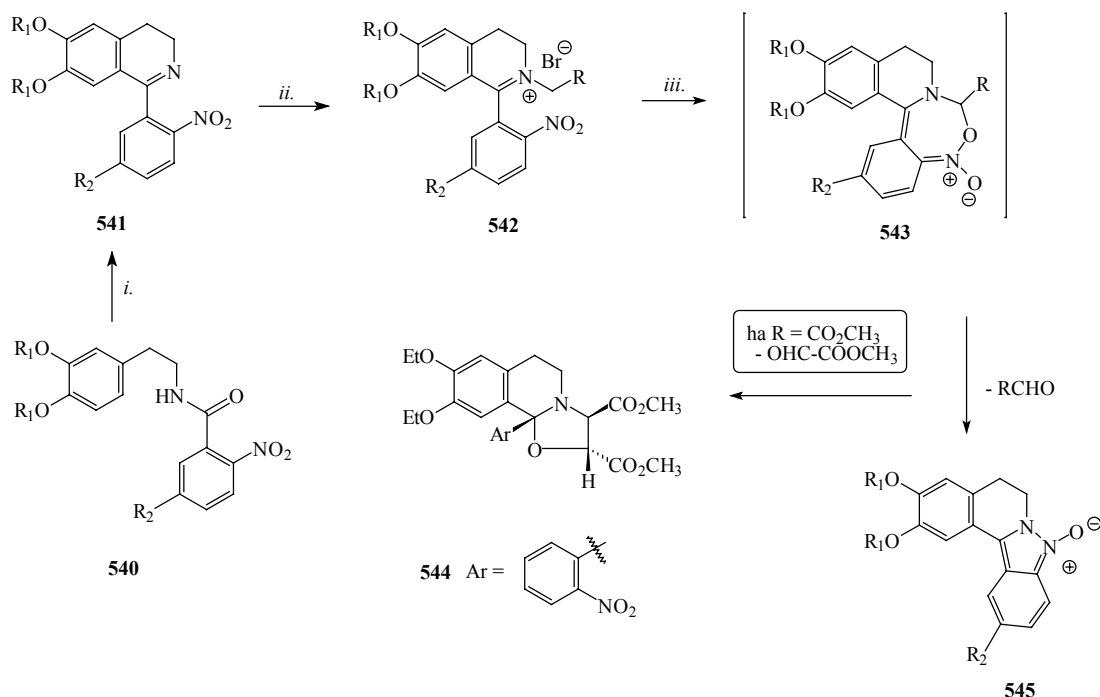


212. ábra Reagensek és körülmények: i. 2-nitro-benzilklorid, Et_2O , rt. ii. Et_3N , $MeOH$, r.t.; iii. *N*-fenil-maleinimid, r.t.;

Végül, de nem utolsósorban 3,4-dialkoxi-1-(2-nitrofenil)-6,7-dihidroizokinolin származékokat (**541**) állítottunk elő a megfelelő aril-etilamin és 2-nitro-benzoilklorid reakciójában keletkező savamid (**540**) Bischler-Napieralski gyűrűzárásával. Az így kapott izokinolinok egyikét ($R_1 = R_2 = Et$, $X = H$) először különféle alkilezőszerekkel, (allilbromid, brómcetsav metilészter és benzilbromid) alkileztük, majd a kvaterner sókat (**542**) a szokásos körülmények között trietilaminnal dehidrohalogénezük (213. ábra).

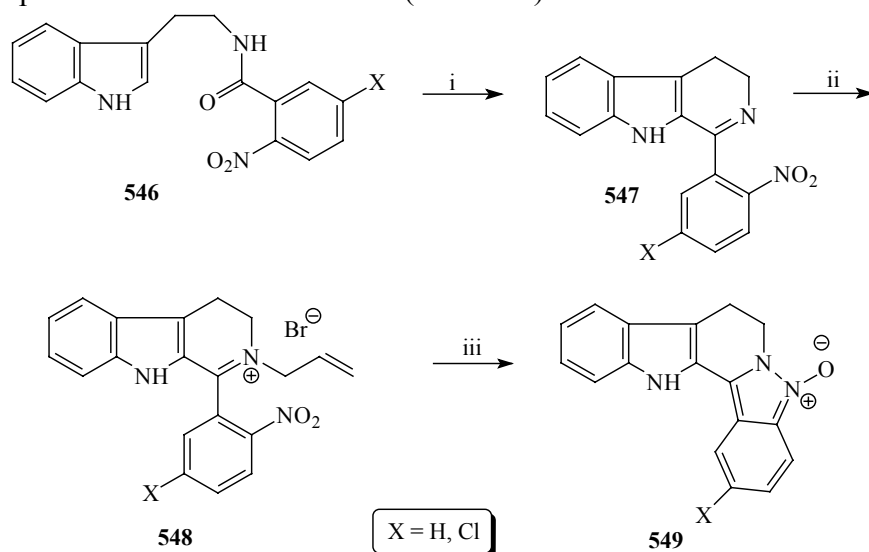
Mindhárom esetben hasonló átalakulások történtek, jó termeléssel jutottunk az 1,7-elektrociklizációs intermedierből keletkező **545** indazol-*N*-oxid származékokhoz. Itt az egyes aldehidek kilépésének az **538** oxazepinnel analóg **543** intermedierből nincs akadálya. Érdekes módon, $R = COOMe$ esetén a kilépő aldehyd kellően reaktív $C=O$ dipolarofil ahhoz, hogy a jelenlévő 1,3-dipóllal cikloaddíciós reakcióba lépjen, mely az elektrociklizációs folyamattal

párhuzamosan meg is történik. Így, itt a **545** elektrociklizációból és **544** cikloaddícióból származó termékeket kaptuk, melyek ~1:1 arányban keletkeztek, és oszlopkromatográfiás elválasztást követően sikerült azonosítani azokat. A legjobban alkalmazható úton – *N*-allil-izokinolinium sókból kiindulva - további indazol-*N*-oxidokat (**545**, $R^1=R^2=Me$, $X=Cl$) is előállítottunk (213. ábra).



213. ábra Reagensek és körülmények: i. $POCl_3$, benzol, reflux; ii. RCH_2Br iii. Et_3N , MeOH, r.t.;

A reakció az analóg β -karbolin származékokra is kiterjeszthető volt. Triptaminból az 1-(2-nitro-aryl)- β -karbolin (**547**) két lépésben állítható elő, majd a fenti tapasztalatok alapján, célszerűen allilbromidos kvaternerezést követően, a kapott **548** sót dehidrohalogénezve jó termeléssel kaptuk az **549** indazol-*N*-oxidot (214. ábra).



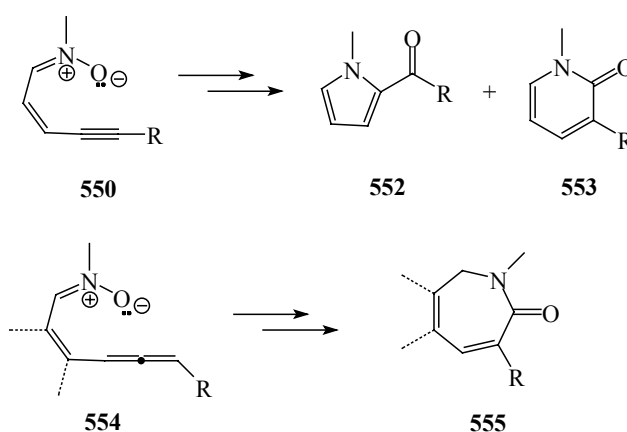
214. ábra Reagensek és körülmények: i. $POCl_3$, benzol, reflux (71-85 %); ii. allil-bromid (91-97 %); iii. Et_3N , MeOH, r.t. (78-81 %);

3.2.5. Elektrociklizációs kísérletek konjugált nitronokkal, nitril-oxidokkal és nitril-ilidekkel [19, 26]

Az azometin-ilidekkel ellentétben az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -konjugációt tartalmazó nitronok, nitril-oxidok és nitril-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakcióit elsősorban *Eberbach* és *Sharp* munkásságának köszönhetően, már részletesen tanulmányozták. Ezen eredményeket egy összefoglaló közleményünkben ismertettük [13], ezért most az irodalmi előzmények részletekbe menő bemutatásától eltekintek.

Nitronok

A nitronok, az azometin-ilidekhez hasonlóan, az allil-típusú dipólok családjába tartoznak. A számunkra érdekes konjugált oldalláncot tartalmazó származékaik közül eddig két alapvető vegyületcsoport elektrociklizációs és az azt követő átalakulások részletes vizsgálatát végezték el: a buténinil-csoporthoz kapcsolódó nitronok (**550**) az 1,7-elektrociklizációs reakciót követően a reakciókörülményektől és az aktuális helyettesítőktől függően pirrol (**552**) és piridon származékokat (**553**) adnak,⁴⁷⁰⁻¹ míg az 1,3,4-pentatrienil-csoporthoz kapcsolódó nitronok (**554**), egy többlépéses átalakulást követően, benzazepin-3-onokhoz (**555**) vezetnek (215. ábra).⁴⁷²⁻⁴

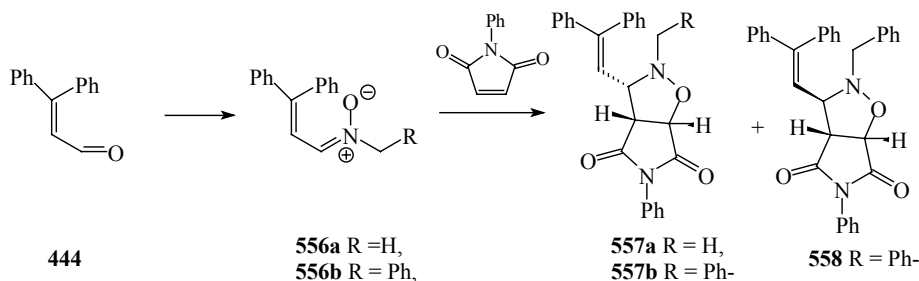


215. ábra

Mi a kísérleteink során arra a kérdésre kerestük a választ, hogy vajon az 1,3-butadienil jellegű telítetlenséget tartalmazó nitronok hogyan viselkednek. Modellvegyületként az azometin-ilidek vizsgálata során jól bevált β -fenil-fahéjaldehidből (**444**) *N*-metil- és *N*-benzil-hidroxilamin segítségével előállítható nitronokat (**556a-b**) választottuk. Ezek a dipólok stabilis, izolálható vegyületek, melyek megfelelő dipolarofil jelenlétében 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióba vihetők. Az *N*-metilnitron cikloaddíciós reakciójában *N*-fenil-maleimiddel kizárólag **557a** *endo*-izomerek képződnek, amíg az *N*-benzil származékból az **557b** *endo*- és **558** *exo*-termékek 1:1 arányú elegye volt izolálható amelyek egymástól egyszerű kristályosítással tisztán elkülöníthetők voltak (216. ábra). Az egyes cikloadduktok sztereokémiáját n.o.e. kísérletek alapján határoztuk meg. A legfontosabb, döntőnek bizonyuló információt a H-3 és H-3a protonok között meglévő, illetve hiányzó effektus adja attól függően, hogy az *endo*- vagy *exo*-cikloadduktról van szó. Az **557a** *N*-metil-származék

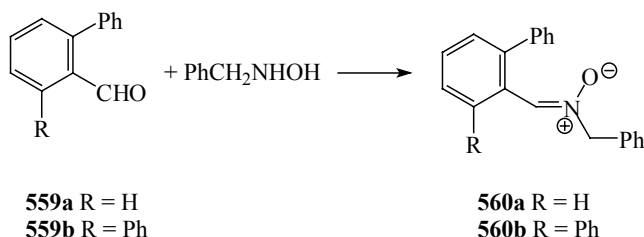
sztereokémiáját spektrumainak az **557b** *N*-benzil-analogonnal való összevetés alapján határoztuk meg.

Azonban amikor a nitronokat különféle oldószerekben (toluol, xilol, dekalin) hevítettük a várt 1,7-elektrociklizáció nem következett be, hanem mindössze – az alkalmazott hőmérséklettől függően – a meglehetősen stabilis dipólok lassú bomlása volt megfigyelhető.



216. ábra

Hasonló eredményre jutottunk a 2-fenil- és a 2,6-difenil-benzaldehydből (**559a-b**) előállított *N*-benzil-nitronok (**560a-b**) vizsgálata során. Ezeket a nitronokat is könnyen sikerült előállítani és tisztán izolálni (217. ábra), azonban elektrociklizációs reakcióra nem voltak hajlandók, eltérően az analóg szerkezetű azometin-ilidektől (lásd 3.2.1.3. fejezet), vagy karbonil-ilidektől.⁴⁷⁵⁻⁶



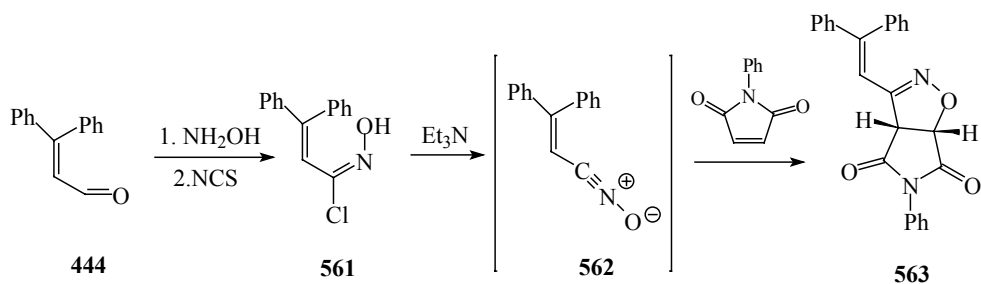
217. ábra

Nitril-oxidok

Hasonló kísérleteket terveztünk a nitronoktól meglehetősen eltérő reaktivitást mutató propargil-típusú 1,3-dipól analagonjaival, a nitril-oxidokkal is. A nitril-oxidok, hasonlóan más nitrilium-betain típusú dipólokhoz kémiaiailag meglehetősen instabilak és általában furoxánokká, vagy 1,4-dioxa-2,5-diazinokká dimerizálódnak. Ismert néhány stabilis képviselőjük is, elsősorban olyanok amelyekben a nitril-oxid funkció szterikus okból gátolt helyzetben van.⁴⁷⁷ Habár a rokon szerkezetű nitril-ilidek, nitril-iminek és diazo-vegyületek 1,7-elektrociklizációs reakció ismertek, a nitril-oxidok ilyen reakcióját még nem írták le az irodalomban.

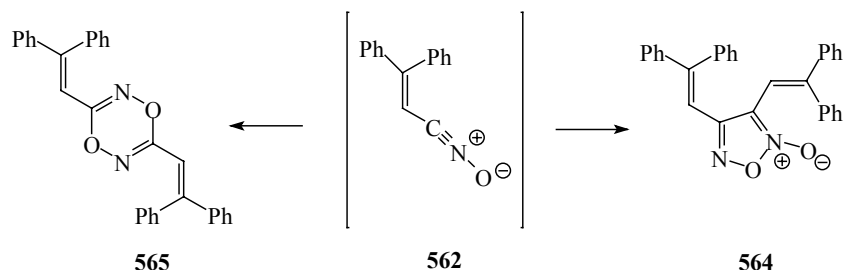
A kísérleteinkben felhasznált **562** nitril-oxidot a megfelelő aldoximon keresztül állítottuk elő β -fenil-fahéjaldehydből (**444**). Az oximot az NMR-felvételek tanúbizonysága szerint a *syn*- és *anti*-forma keverékeként nyertük, amelyet tisztítás nélkül vittük a további reakciókba. Az *N*-klór-szukcinimiddel történő klórozást követően az **561** hidroxámsav-kloridot dehidrohalogénezve nyertük az **562** nitril-oxidot. Amikor a dipólt *N*-fenil-maleinimid

jelenlétében állítottuk elő, a várt **563** cikloaddukt egyetlen izomerként, jó termeléssel keletkezett (218. ábra).



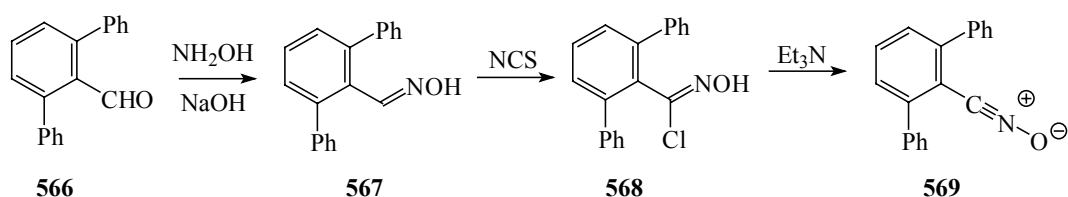
218. ábra

Egyébként **562** nitril-oxid 0 °C-on tárolható, stabilis molekula (jellemzően egy intenzív csúcs jelent meg 2287 cm⁻¹-nél az IR spektrumban), amely a körülményektől függően kétféle módon is dimerizálódhat (219. ábra).



219. ábra

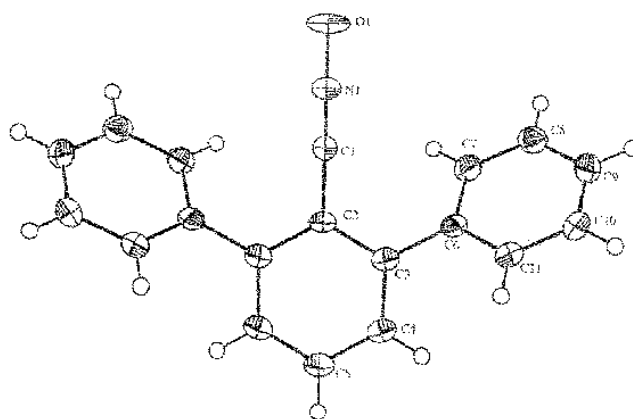
A fentiekhez hasonló úton állítottuk elő az **569** nitril-oxidot 2,6-difenil-benzaldehidből (**566**) (220. ábra). Az így nyert dipól semmilyen további reakcióba nem volt vihető. Ez a származék valószínűleg szterikus okonak és a kiterjedt konjugációnak köszönheti jelentős stabilitását. Az anyagból növesztett egykristály röntgendiffrakciós vizsgálata egy szabályos szerkezetről tanúskodott (221. ábra).



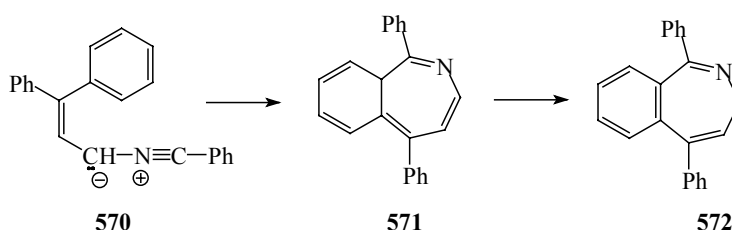
220. ábra

Nitril-ilidek

A β-fenil-fahéjaldehidből (**444**) előállítható nitril-ilidek egy csoportjának reaktivitása már ismert volt, *Sharp és munkatársai* több példán keresztül demonstrálták 1,7-elektrociklizációs hajlamukat, melynek eredményeképpen benzazepinek nyerhetők (222. ábra).⁴⁷⁸⁻⁹

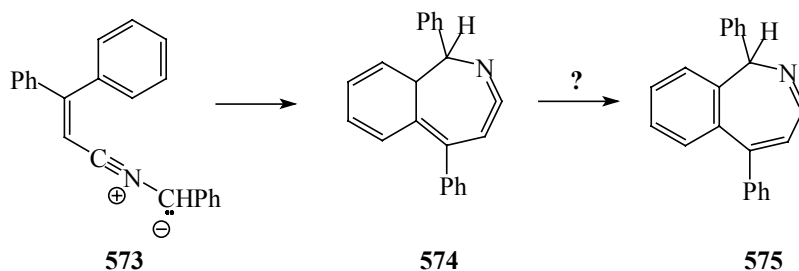


221. ábra



222. ábra

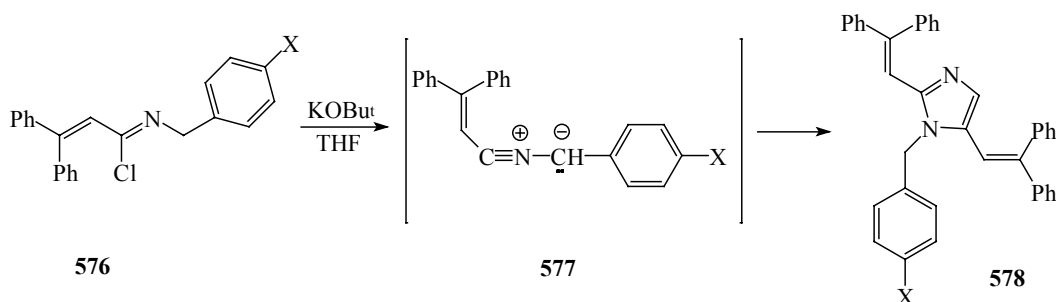
Kíváncsiak voltunk, mi történik, ha „megfordítjuk” a dipólt a konjugált lánc végén. Ugyanis az így levezethető **573** nitril-ilid ugyan elviekben képes lehet az 1,7-elektrociklizációra, azonban ha ez bekövetkezik, a folyamat csak egy gyűrűs kumulén (**574**) intermedieren keresztül mehet végbe (223. ábra).



223. ábra

A nitril-ilideket imidoil-kloridok dehidrohalogénezásával terveztük előállítani,⁴⁸⁰ melyek a megfelelő savamidokból készíthetők [56]. Ezt a klórozást foszfor-pentakloriddal hajtottuk végre, majd a kapott nyersterméket (**576**) kálium-*terc*-butiláttal kezeltük 0 °C-on, s így a feldolgozást követően egy narancssárga szilárd anyaghoz jutottunk. A spektroszkópai eredmények azt mutatták hogy ez a termék nem a remélt 1,7-elektrociklizációs folyamatból származik, hanem **577** nitril-ilid valamilyen dimerje. A nitril-ilidek dimerizációja megfelelő dipolarofilek távollétében jól ismert folyamat melynek általában pirazinok a végtermékei.⁴⁸¹

A mi esetünkben azonban a spektrumok tanúsága szerint imidazol származékok (**578**) keletkeztek (224. ábra).

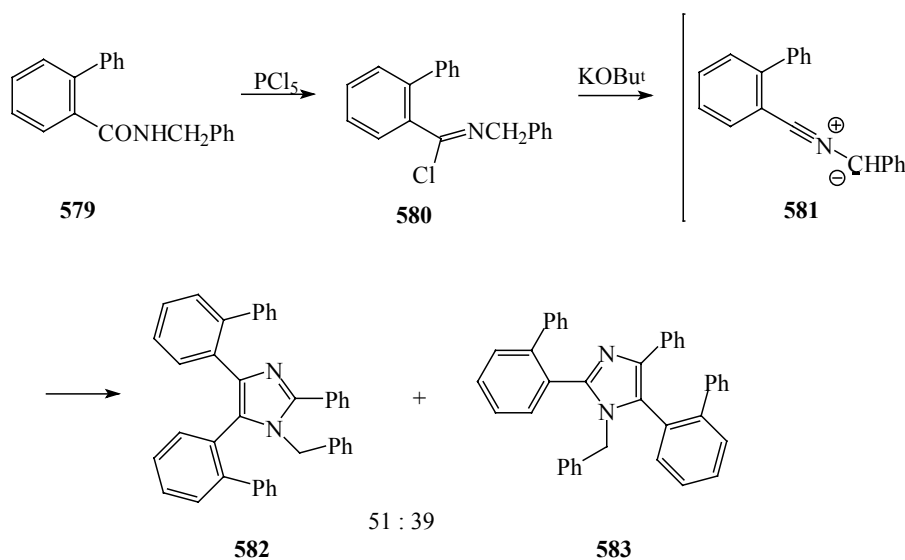


224. ábra

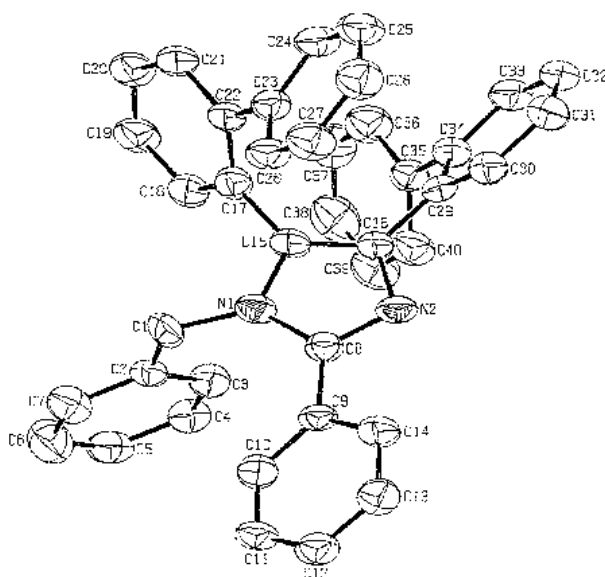
Az általunk izolált **578** imidazol nagy valószínűséggel az **577** nitril-ilidnek a saját prekursorára, az **576** imidoil-kloridra történő cikloaddíciójának terméke, de nem az a regioizomer, amelyet a határmolekulapálya-elmélet előre jelez erre az esetre. Ugyanis, az általánosan elfogadott *Sustmann*-féle osztályozás szerint, a nitril-ildek cikloaddíciós reakcióit a dipól HOMO pályái irányítják, a kivételesen elektronban gazdag képviselőktől eltekintve,⁴⁸²⁻³ azaz elektronigényüket tekintve a normál Diels-Alder reakciókhoz, vagy akár az azometin-ilid cikloaddíciókhoz hasonlíthatók. *Caramella* és *Houk ab initio* számításokkal (LCAO-MO-SCF) kimutatta a legegyszerűbb példa, a formonitril-metilid esetére, hogy az inkább a hajlított allén-szerkezettel jellemezhető, mintsem a lineáris propargil-jellegű struktúrával.⁴⁸⁴ Szerintük, az általuk felírt szerkezetben a HOMO koefficiens a C-1 szénatomon jelentősen nagyobb, eszerint az általunk izolált regioizomer nem keletkezhetett volna.

Annak igazolására, hogy nem csak egy, valamilyen okból speciálisnak mondható kivételre bukkantunk, további kísérleteket végeztünk. *N*-Benzil-2-fenil-benzonitril-ildet (**581**) állítottunk elő a megfelelő **579** savamid klórozásával, majd a kapott imidoil-kloridot (**580**) dehidrohalogénezve két imidazolin (**582** és **583**) 51:39 arányú (a nyers termék NMR spektruma alapján meghatározva) elegyéhez jutottunk, melyeket oszlopkromatográfiásan különítettünk el egymástól (225. ábra). Az NMR-spektrumok mellett a fő izomer szerkezetét egy röntgenkristallográfiás felvétel is igazolta (226. ábra).

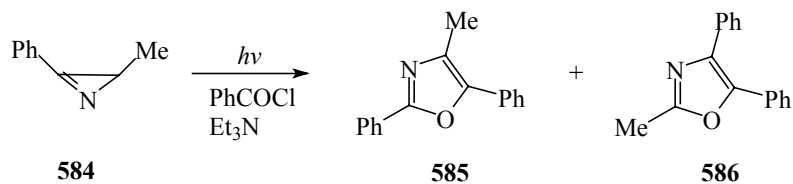
Ezúttal a határmolekulapálya elmélet által megjósolt termék volt a fő komponens, de a „rossz” regioizomer mennyisége még mindig nem volt figyelmen kívül hagyható. Természetesen ismeretesek a nitril-ildek irodalmában más olyan példák is, ahol a „rossz” regioizomer keletkezik. Az egyik ilyen példában egy azirin (**584**) fotolízise során keletkező ilidet reagáltattak benzoil-kloriddal trietilamin jelenlétében, melynek eredményeképpen a nem várt regioizomer **585** oxazol keletkezett főtermékként.⁴⁸⁵ A szerzők egy, a cikloaddíciótól eltérő alternatív reakciómechanizmussal magyarázták a kapott eredményt (227. ábra).



225. ábra



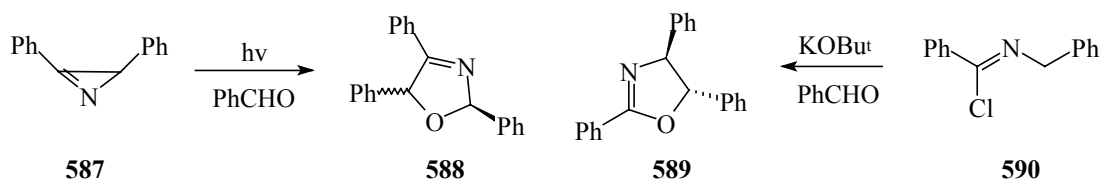
226. ábra



227. ábra Azirin fotolízise benzoil-klorid jelenlétében

A kérdés eldöntése érdekében további kísérletet tettünk, ezúttal egy heterodienofil alkalmazásával. Mivel az eddigi konjugált rendszerekkel nem sikerült értékelhető eredményt elérnünk, ezért egy egyszerű modellreakciót végeztünk el. Az **590** imidoil-kloridból képzett

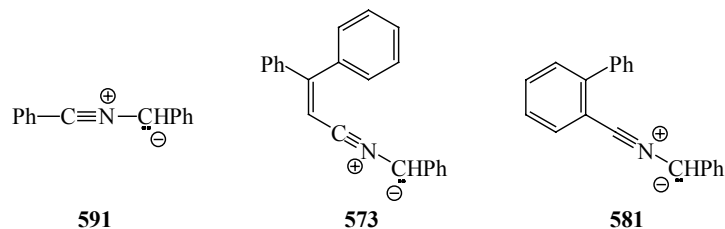
nitril-ilid cikloaddíciója benzaldehidre ismét a „rossz” regioizomer (**589**) keletkezéséhez vezetett. Épp az ellenkező a regioizomert (**588**) írták le *Padwa és munkatársai* a fotokémiai úton előállított azonos nitril-ilid és benzaldehid reakciójában (218. ábra).⁴⁸⁶



228. ábra

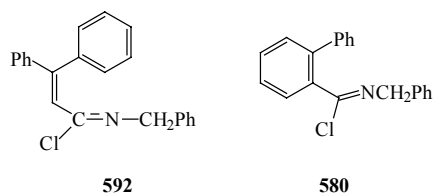
A rossz regioizomer keletkezésének magyarázatát keresve szemi-empirikus számításokat (MOPAC – PM3) végeztünk a „rendellenesen” viselkedő dipólok és dipolarofilek esetére. Ez a módszer a *Caramella* és *Houk* által vizsgált formonitril-metilid geometriáját – velük ellentétben – lineárisnak valószínűsítette. Ez nem meglepő, mert régóta ismert, hogy a nitril-ilidek esetében az optimált geometria valamint a molekulapályaenergiák és koeficiensek függenek a használt számítási módszertől is, magasabb szintű számításokkal kimutatták hogy a hajlított forma adja az egyetlen stabilis minimumot.⁴⁸⁷

További konjugáló szubsztituensek bevezetése ezen egyszerű modell két végére, azonban a kiterjedő konjugáció miatt egyébként is a lineáris forma stabilitását vetítik előre, mely a MOPAC PM3 számításokból is adódott. Az általunk is vizsgált három dipól HOMO és LUMO energiáit, valamint az egyes atomokhoz tartozó koeficienseket az 46. táblázatban gyűjtöttem össze. A dipolarofilként szereplő imidoil-kloridok, valamint a benzaldehid megfelelő adatait a 47. táblázatban találhatjuk.



Dipól	591	573	581
HOMO / eV	- 7,55	- 7,49	- 7,51
C1	- 0,46	+ 0,38	+ 0,46
N2	+ 0,05	- 0,03	- 0,05
C3	+ 0,61	- 0,50	- 0,60
LUMO / eV	- 0,45	- 0,84	- 0,50
C1	+ 0,22	- 0,19	+ 0,19
N2	- 0,40	+ 0,36	- 0,37
C3	+ 0,24	- 0,15	+ 0,23

46. táblázat



<i>Dipolarofil</i>	<i>PhCHO</i>	592	580
HOMO / eV	- 10,05	- 9,19	- 9,52
C	- 0,01	- 0,05	- 0,03
X	- 0,15	+ 0,06	+ 0,14
LUMO / eV	- 0,48	- 0,44	- 0,11
C	- 0,36	- 0,14	- 0,14
X	+ 0,33	+ 0,03	0,00

47. táblázat

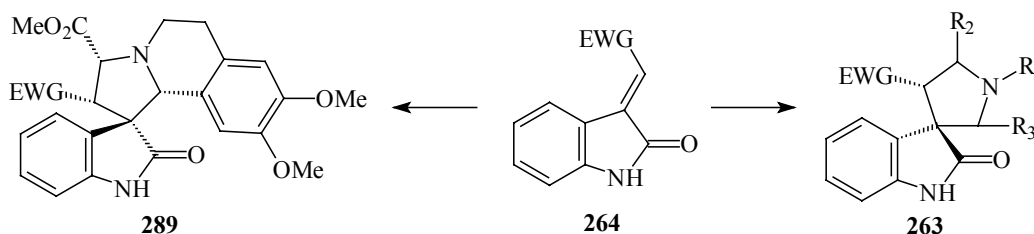
Amint az adatokból kiderül a kölcsönhatás a dipól HOMO és dipolarofil LUMO pályái között történik, amint arra előzetesen számítottunk. A táblázatokat közelebbről megnézve kiderül, hogy minden dipól esetében a HOMO pályák koefficiensei a C3 esetében nagyobbak mint a C1 szénatomon. Ennek megfelelően a dipól metilénje a heterodienofil (C=O vagy C=N) kettőskötésének szénatomjával kell hogy reagáljon, amint azt a gyakorlatban is tapasztaltuk. A 2-fenilbenzonitril-benzil-ilid esetében a keletkezett regioizomerek 1:1 aránya valószínűleg a sztérikus kölcsönhatások befolyásának köszönhető. Így egyetlen anomália marad ebben körben, a *Padwa* által leírt cikloaddukt, amely véleményünk szerint azért keletkezik, mert a fotokémiai úton előállított nitril-ilid gerjesztett állapotában reagál, amely értelemszerűen az ellenkező regioizomert adja termékként.

4. Összefoglalás

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémiai Technológiai Tanszékén a nyolcvanas évek elején kezdtek foglalkozni az 1,3-dipoláris cikloaddíciók egyik érdekes csoportjának beható vizsgálatával; dihidroizokinolin származékból azometin-ilideket képeztek, azokból dipolarofillel cikloadduktokat állítottak elő és szerkezetüket felderítették. Kutatómunkánk során az elsődleges célkitűzés ezen cikloaddíciós reakciók alkaloidkémiai alkalmazása volt, erről a munkáról számolok be a disszertáció első részében. Eközben az azometin-ilidek kémiájának területén világszerte intenzív kutatás folyt. Több százra becsülhető azoknak a közleményeknek a száma, amelyek a dipólok e képviselőjének előállításával, viselkedésével és szintetikus hasznosításával foglalkoztak. Ezért talán kissé meglepő, hogy e hatalmas érdeklődés ellenére is mennyi új reakció, szintetikus felhasználási lehetőség maradt felderítetlen. Ezeket az általunk felfedezett váratlan és az azometin-ilidek reaktivitásáról alkotott eddigi ismereteinket jelentősen kibővítő átalakulásokat foglaltam össze a disszertáció második felében.

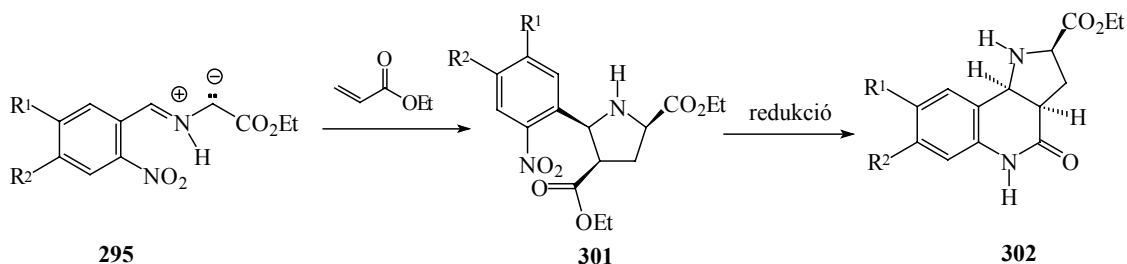
A. Azometin-ilidek dipoláris cikloaddíciós reakciói

Részletesen tanulmányoztuk oxindol dipolarofilek (**264** EWG = NO₂, CO₂Me) reaktivitását azometin-ilidek különféle változataival szemben. Az eredményekből leszűrhető, hogy e cikloaddíciók kitűnő regio- és többnyire jó sztereoselektivitással játszódnak le. A bemutatott reakciók ezért hatékony szintetikus megoldások a spiro-[indolo-pirrol] gyűrűrendszer előállítására, mely számos alkaloid szerkezeti egysége (229. ábra).



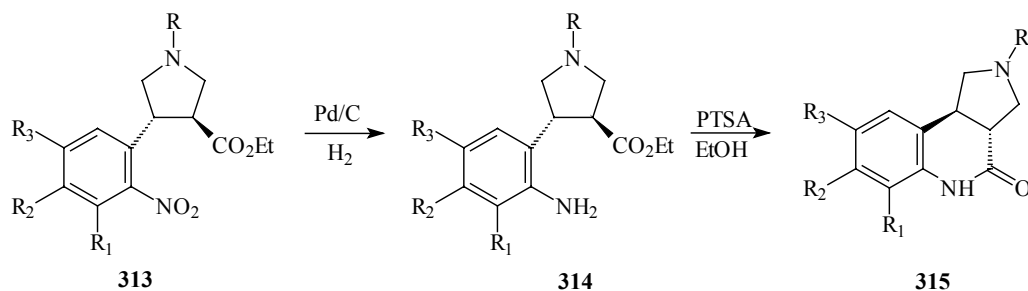
229. ábra

Felismertük, hogy 1,3-dipoláris cikloaddícióval a martinellin-alkaloidok gyűrűrendszere könnyen, mindössze két lépésben felépíthető: 2-nitroaril helyettesítőt tartalmazó azometin-ilidekből (**295**) etilakriláttal képződő **5** cikloaddukt redukciójakor a cisz-anellált pirrolo[3,2-*c*]kinolinok (**302**) jó termeléssel képződnek (230. ábra).

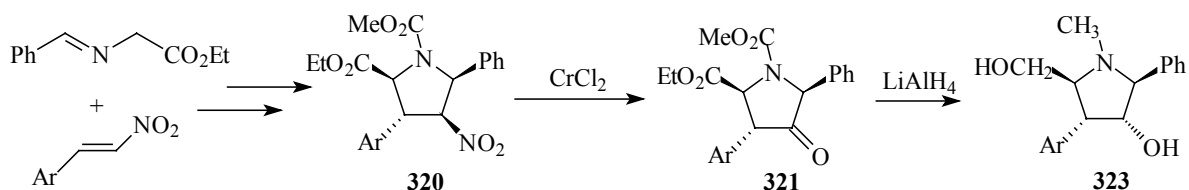


230. ábra

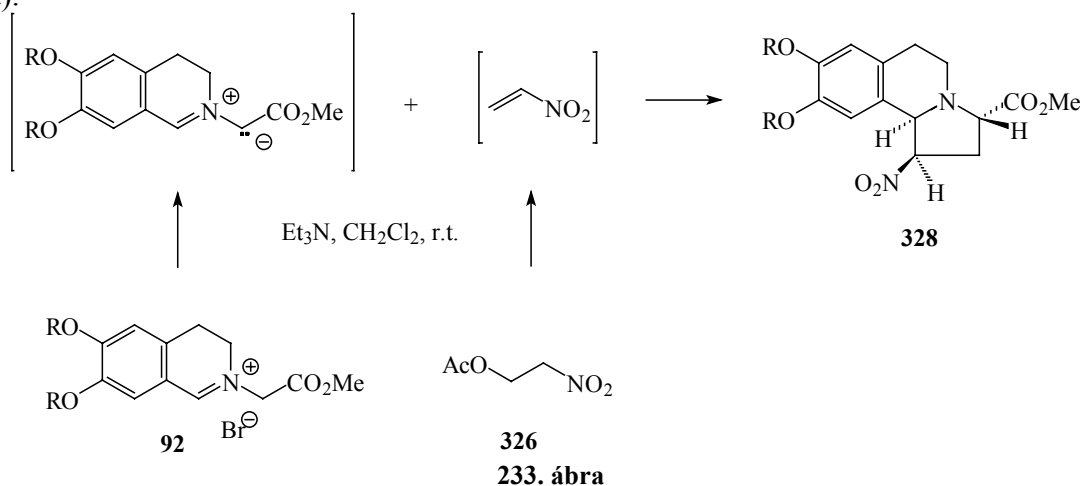
Megvalósítottuk a martinellin-alkaloidok gyűrűrendszerével analóg pirrolo[3,4-*c*]kinolin váz (**315**) első, preparatív értékű szintézisét is. A kinolin gyűrű felépítése ezúttal is egy intramolekuláris acilezési reakcióban történik, amelyhez a szükséges pirrolidin prekursorokat (**313**) azometin-ilidek 2-nitrofahéjsav észterekre történő 1,3-dipoláris cikloaddíciójában nyerjük. A gyűrűzárási reakció az analóg pirrolo[3,2-*c*]kinolinhoz (**302**) képest erélyesebb körülményeket igényel (231. ábra).



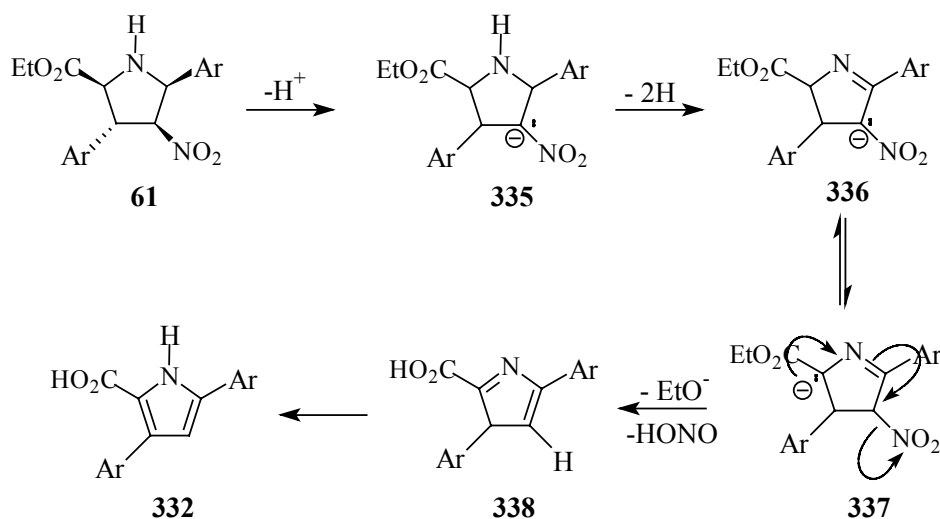
Kapcsolódva a Korea Research Institute of Chemical Technology gombaellenes hatású egyszerű pirrolidin-alkaloidok szintézisét célzó programjához, eljárást dolgozunk ki a preussin és az anizomicin nevű alkaloidok analogonjainak előállítására. Ennek legfontosabb eleme a nitrocsoport konverziója oxocsoporttá, melyet a Nef-reakció egyik ritka variánsával oldottunk meg (232. ábra).



Új, általánosítható módszert dolgoztunk ki a bázikus körülmények között instabilis nitroetilén és egy dihidroizokinolin származék dipoláris cikloaddíciójára, melynek a lényege, hogy az azometin-ilidet és a nitroetilént szimultán állítjuk elő, s így a reakcióelegyen koncentrációjuk elég kicsi lesz ahhoz, hogy elkerüljük a nem kívánt mellékreakciókat (233. ábra).

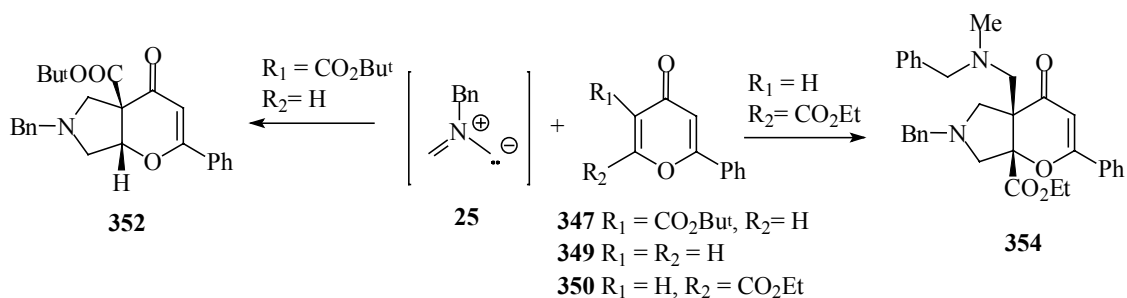


Új, enyhe körülmények között megvalósítható eljárást találtunk nitro-pirrolidin származékok (**61**) átalakítására **332** pirrollá (H_2O_2 , NaOMe). Eredményeink azt valószínűsítik, hogy az aromatizáció első lépése a hozzáadott bázis hatására képződő **335** nitronát anion dehidrogéneződése, mely egy pirrolin származékhoz (**336**) vezet. Ebből nitronát ion képes eliminálódni egy vinilóg E1_{CB} mechanizmussal, majd végül kialakul a **332** pirrol-karbonsav az észter csoport hidrolízise és [1,5]-hidrogénvándorlás után (234. ábra).



234. ábra

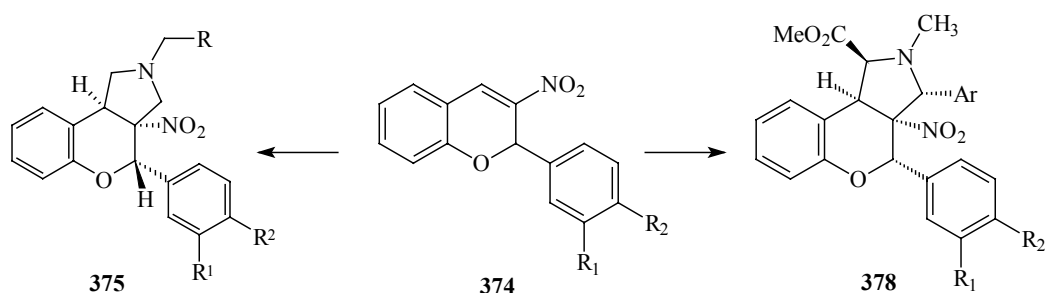
Megvizsgáltuk különféle 4*H*-pirán-4-onok (**347**, **349**, **350**) cikloaddíciókban mutatott reaktivitását és azt találtuk, hogy a reagáltatni kívánt kettőskötésen elhelyezkedő szubsztituensek helyzete is jelentősen befolyásolja a reakció kimenetelét. A legreaktívabb 3-észter-származékok (**347**) a legtöbb esetben a várakozásnak megfelelő módon regio- és sztereoszelektív módon adják a cikloadduktokat, míg a regioizomer olefinek reakciója többféle termékhez vezet. A helyettesítőt nem tartalmazó 4*H*-pirán-4-onok (**349**) egyáltalán nem reagálnak (235. ábra).



235. ábra

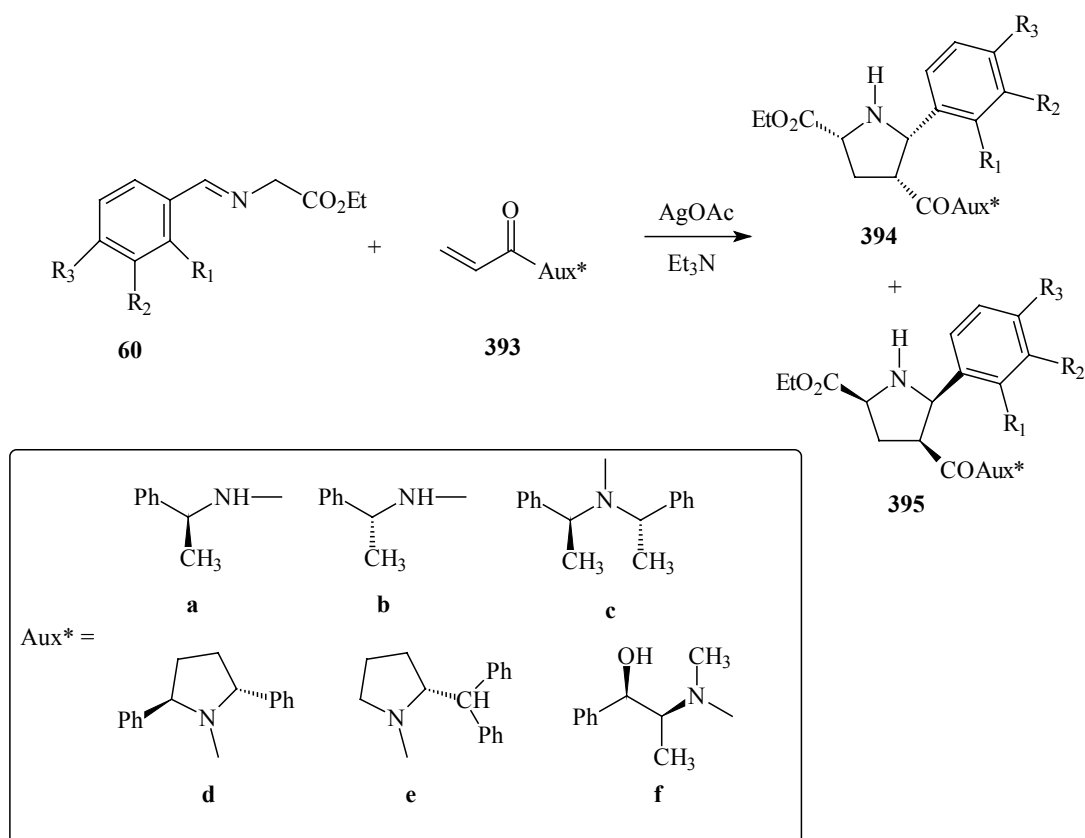
Benzopirano[3,4-*c*]pirrolidin származékokat (pl. **375** és **378**) állítottunk elő 2-aril-3-nitrokromén dipolarofilek (**374**) és azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciójában, egy lépésben, sztereoszelektív módon. Az egyes reakciók lejátszódásához szükséges idő azt jelzi, hogy a dipolarofil 2-es helyzetű aromás gyűrűjének helyettesítői nem várt módon

befolyásolják a reakcióban résztvevő kettőskötés reaktivitását. Az elektronszívó hatású szubsztituensek egyértelműen gyorsítják, míg az elektronszállók lassítják a reakciót (236. ábra).



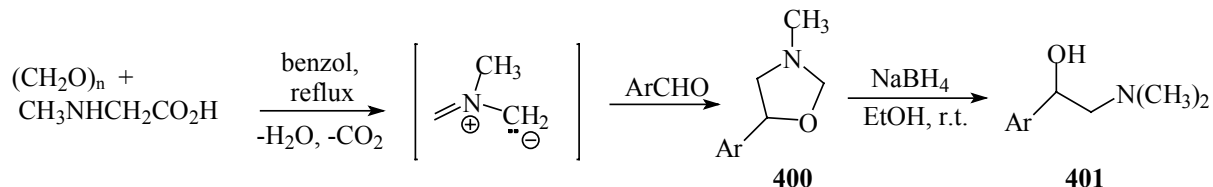
236. ábra

Az 1,3-dipoláris cikloaddíciót kulcslépésként felhasználva pirrolidin származékok enantioszelektív előállítását is megvalósítottuk. A metallo-azometin-ilid cikloaddíciója királis akrilsavamidokra regio- és sztereoselektív módon a *syn-endo* cikloadduktokat (**394** és **395**) eredményezi, de a diasztereoselektivitás, a királis módosítótól függően, különböző. A legjobb eredményeket az (-)-efedrinből előállított királis dipolarofíllal érték el (237. ábra).



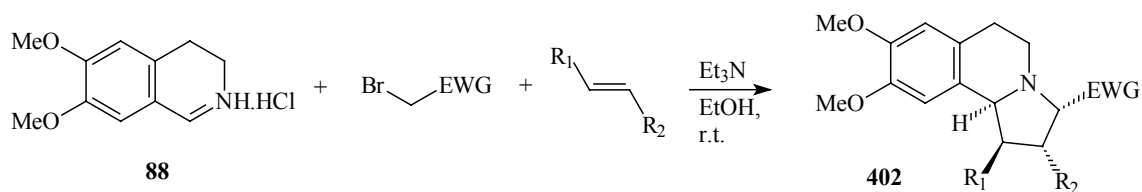
237. ábra

Egy új, három komponensű, egyedényes eljárásban 5-aryl-3-metiloxazolinok (**400**) egész sorát állítottuk elő oly módon, hogy a paraformaldehid és szarkozin reakcióján alapuló dekarboxilezéses azometin-ilid képzést aromás aldehidek jelenlétében végeztük. Az így kapott **400** cikloadduktokat hasznos szintetikus intermedierek lehetnek, pl. nátrium-bórhidriddel redukálva 1-aryl-2-dimetilamino-etanolokká (**401**) alakíthatók (238. ábra).



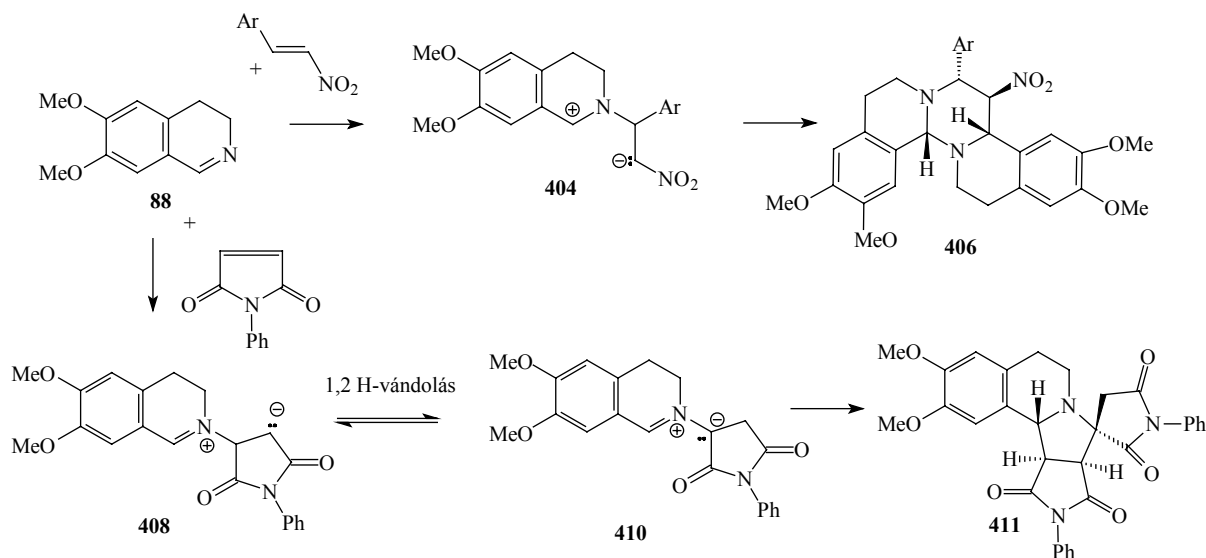
238. ábra

Egy nálunk és másutt is régóta tanulmányozott cikloaddíciós reakció egyszerűbb végrehajtására egy új, több-komponensű, egymást követő reakciólépéseket egy edényben megvalósító módszert dolgoztunk ki, melynek segítségével pirrolo[2,1-*a*]izokinolinok (**402**) állíthatók elő (239. ábra).



239. ábra

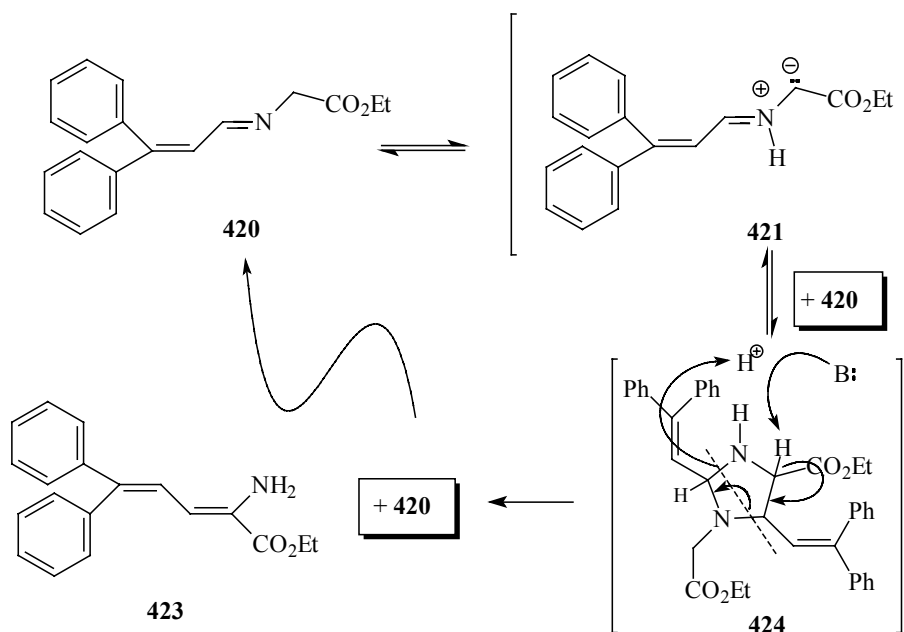
Felismertük, hogy ha a fenti egyedényes eljárásban nem kellően reaktív alkilezőszert használunk a terciér amin kvaternerezésére, akkor a **88** izokinolin addicionálódik a dipolarofil kettőskötésre s ezáltal egy 1,4-dipólt (**404**) képez, amely vagy 1,4-dipoláris cikloaddícióban reagál egy másik molekula izokinolin $\text{C}=\text{N}$ kettőskötésével, vagy egy 1,2-hidrogénvándorlást követően 1,3-dipollá (**410**) alakul, ami egy másik dipolarofil molekulával cikloaddíciós reakcióban spiro-pirrolidin származékot (**411**) képez (240. ábra).



240. ábra

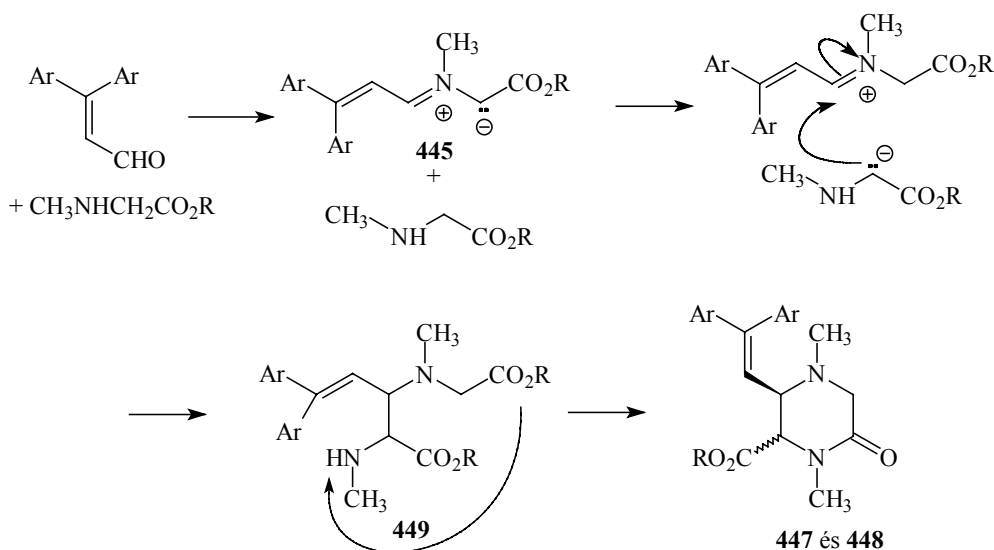
B. Azometin-ilidek elektrociklizációs reakcióinak vizsgálata

N-Szubsztituátlan, észterstabilizált azometin-ilidek (**421**) 1,7-elektrociklizációjára tett kísérleteink során nemvárt termékeket, dehidroaminosav-származékokat (**423**) sikerült izolálnunk a várt heterociklusok helyett. Az átalakulás mechanizmusát intermedierek izolálásával és további kísérletekkel bizonyítottuk, majd annak ismeretében egy új organokatalízist alkalmazó eljárást fejlesztettünk ki dehidroaminosav észterek előállítására (241. ábra).



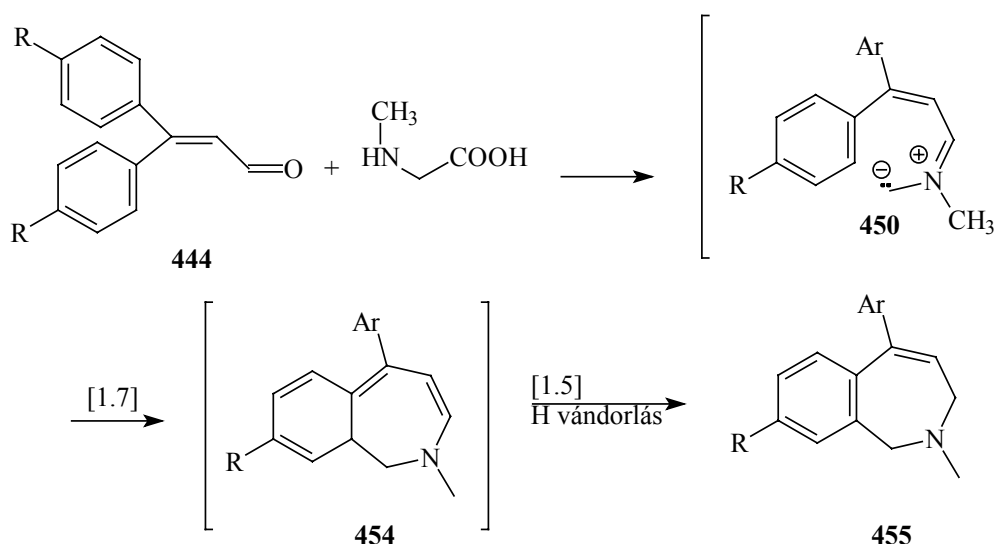
241. ábra

Az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen oldalláncot tartalmazó, *N*-szubsztituátlan, észterstabilizált azometin-ilidek (**445**) ugyancsak nem elektrociklizációs úton stabilizálódnak, ebben a reakcióban piperazin-karbonsavakat (**447** és **448**) kapunk termékként. Ezek a piperazinon származékok valószínűleg az azometin-ilid és a feleslegben lévő szarkozin-észter reakciójában keletkező szekunder aminokból (**449**) alakulnak ki egy intramolekuláris acilezési reakciós során (242. ábra).

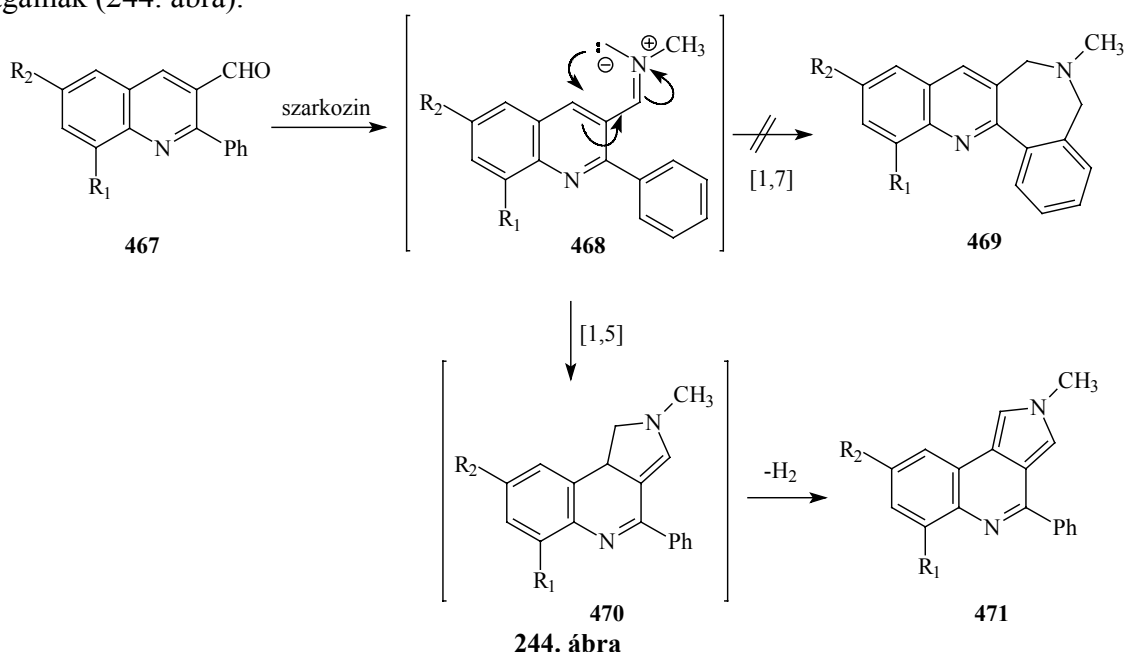


242. ábra

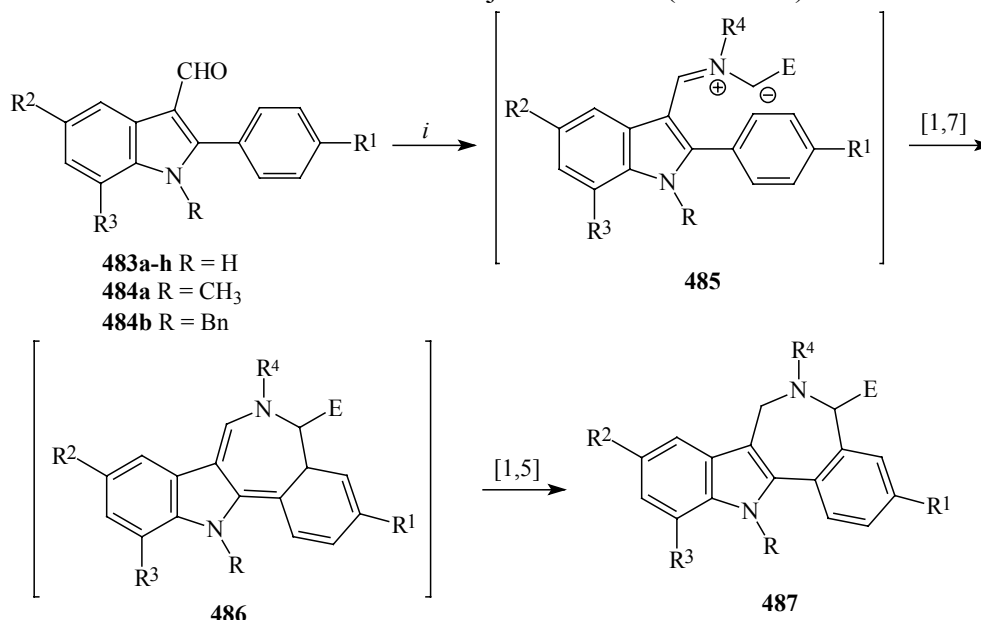
Az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen oldalláncot tartalmazó, nemstabilizált azometin-ilidek (**450**) már hajlamosak 1,7-elektrociklizációra, ami benzazepineket (**455**) eredményez. A 8π elektron részvételével végbemenő ciklizáció az aromás jelleg átmeneti megszűnése ellenére is végbemegy, majd a képződött átmeneti termék 1,5-szigmatróp hidrogénvándorlással stabilizálódik. 2-Fenilbenzaldehyd szarkozinnal reagáltatva sokkal kisebb hozammal adja várt triciklust, ami nem meglepő, mert a 8π elektron vándorlása során ebben a rendszerben időlegesen már két aromás gyűrű elektronrendszere is megbomlik (243. ábra).



2-Fenilkinolin-3-karbaldehidekből (**467**) dekarboxilezéses úton keletkező azometin-ilidek (**468**) a várakozással ellentétben nem 1,7-, hanem 1,5-dipoláris ciklizációval stabilizálódnak a kinolingyűrű 3-as helyzetében. A reakcióban elsődlegesen keletkező termék (**470**) az alkalmazott reakciókörülmények között spontán oxidálódik a végtermékként izolált **471** pirrolo[3,4-*c*]-kinolin származékokká. Az analóg 2-klór-kinolin-aldehidek is hasonlóan reagálnak (244. ábra).

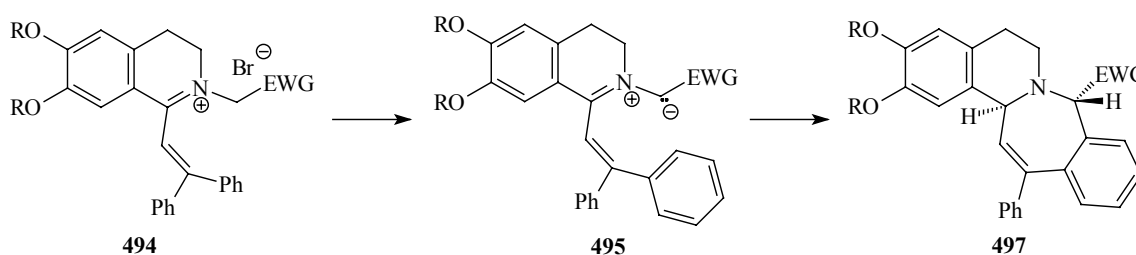


A 2-aryl-3-formilindolokból (**483**, **484**) előállítható, kiterjedt konjugációt tartalmazó azometin-ilidek (**485**) a kinolin származékoknál megfigyelt 1,5-elektrociklizációra nem képesek, viszont az 1,7-elektrociklizációra igen. Az ezen az úton elsődlegesen keletkező indolo-azepin származék (**486**) részleges aromaticitása ebben az esetben is egy 1,5-hidrogénvándorlási folyamat révén áll helyre. Érdekes módon a leggyorsabb reakciók rendre a nitrogénen védetlen indolszármazékok esetén játszódnak le (245. ábra).



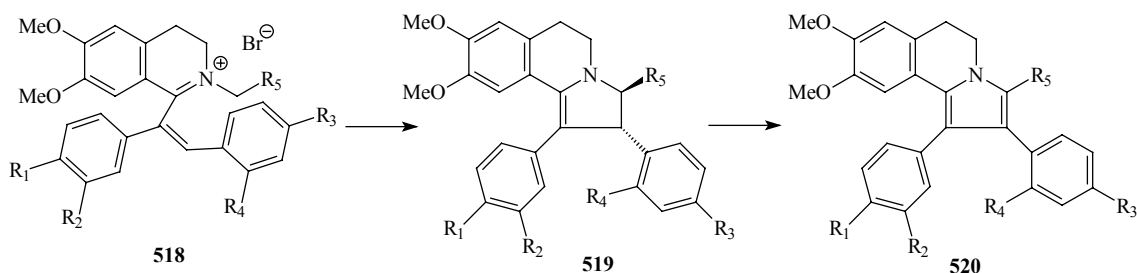
245. ábra

Jó termeléssel valósítottuk meg stabilizált azometin-ilidek (**495**) 1,7-elektrociklizációját 2,2-difenil-etenil oldalláncot hordozó dihidroizokinolinium (**494**) és dihidro-β-karbolinium sókból. A reakció sztérikus korlátainak felderítését megkísérelve naftalin-, illetve fluorén helyettesítőkkel ellátott izokinoliniumsók ciklizációs készségét is tanulmányoztuk (246. ábra).



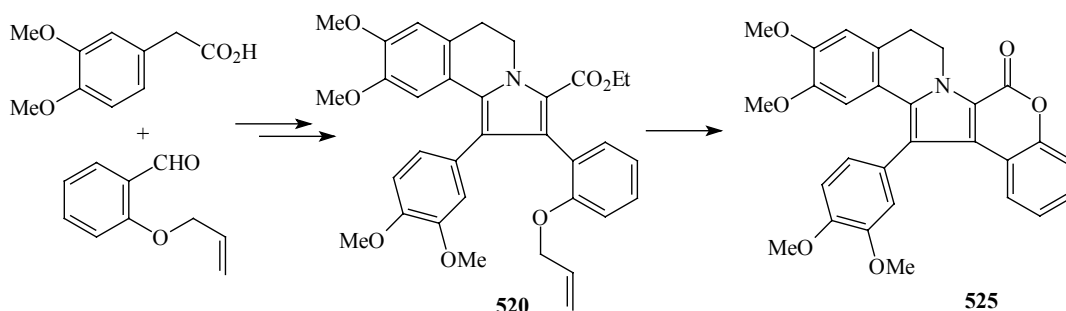
246. ábra

Az 1,2-diaril-etenil oldalláncot hordozó dihidroizokinolinium sókból (**518**) előállított azometin-ilidek a várt 1,7-elektrociklizációs reakció helyett 1,5-elektrociklizáció útján stabilizálódnak. A reakció széleskörűen alkalmazhatónak bizonyult a más úton csak nagyon nehezen hozzáférhető pirrolo[2,1-*a*]izokinolinok (**520**) előállítására. Ez az eredmény a gátló sztérikus faktorok és egy aromás gyűrű elektronrendszerének megbontásához szükséges aktiválási energia érzékeny egyensúlyára világít rá a vizsgált molekulakörben (247. ábra).



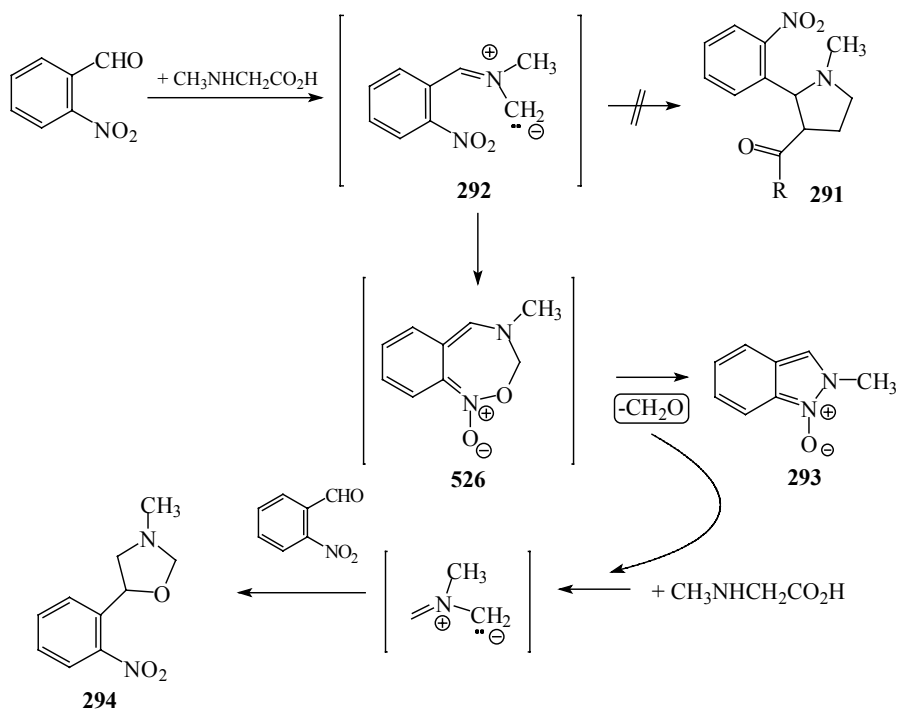
247. ábra

A váratlanul felfedezett módszert sikerrel alkalmaztuk a kiindulási anyagok aromás gyűrűjén levő helyettesítők helyes megválasztásával a citotoxikus lamellarin-alkaloidok gyűrűrendszerének (**525**) új szintézisére (248. ábra).



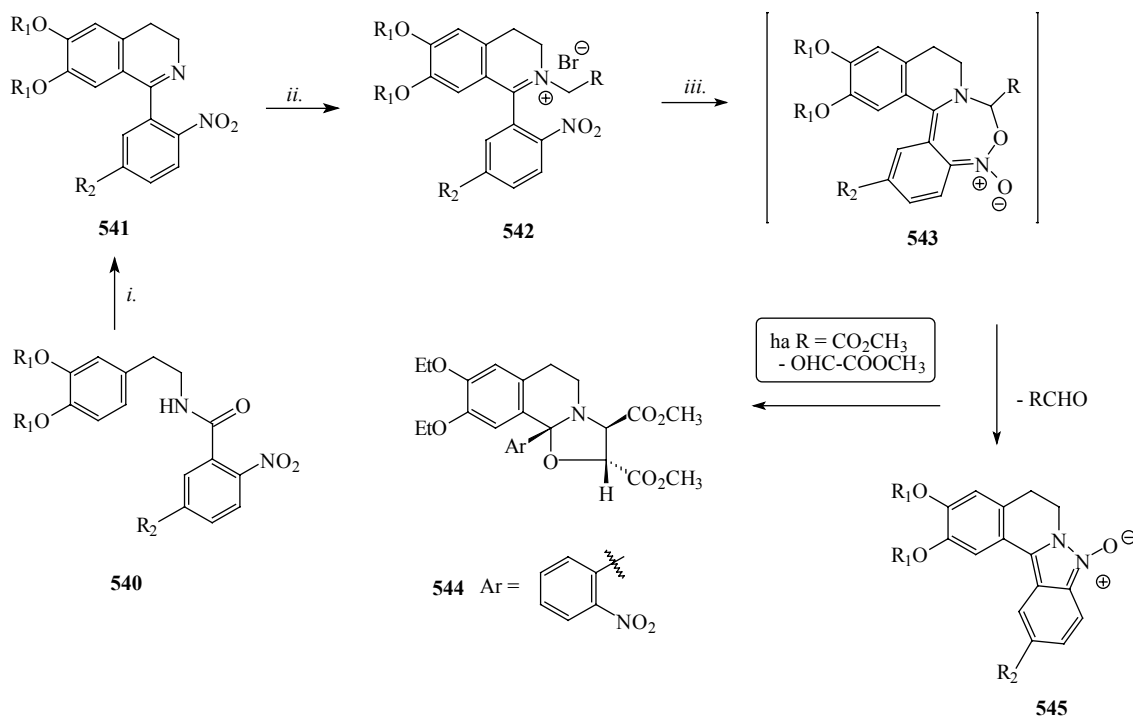
248. ábra

Elsőként figyeltük meg azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakcióját nitrocsoport részvételével, melynek eredményeképpen a képződő instabilis **526** oxadiazepin intermedierekből, egy fragmentációs lépést követően, indazol-*N*-oxidok (**293**) keletkeznek, míg a kihasadt reaktív aldehyd komponens további reakciókban vesz részt (249. ábra).



249. ábra

A reakció dihidroizokinolin és β -karbolin származékokra is kiterjeszthető volt. Ezekben az esetekben az alkilezőszer helyes kiválasztásával az indazol-*N*-oxidok képződése kizárólagossá tehető (250. ábra).



250. ábra

A disszertáció anyagát képező alapkutatás elsődleges célja a dipoláris cikloaddíciók kémiájában talán legsokoldalúbban használható azometin-ilidek eddig ismeretlen reakcióinak felderítése, alkalmazási lehetőségeinek bővítése volt. Legfontosabb eredménynek az egyszerű reagensekkel, többnyire enyhe körülmények között végrehajtott reakciók szinte elképzelhetetlen változatosságát tartjuk, ami a szakterület elméleti ismeretanyagának gazdagításán túlmenően a preparatív szerves kémia eszköztárát is bővíti. A bemutatott kémiai átalakítások, amelyek még messze nem merítették ki a témában rejlő lehetőségeket, elsősorban a biológiailag aktív molekulák szintézisével foglalkozó heterociklusos kémikusok számára jelenthetnek közvetlen segítséget, hiszen ezáltal bonyolult új szerkezetek-esetenként a kombinatorikus kémia eszközeivel is-könnyen szintetizálhatók lehetnek. Nem törekedtünk arra, hogy eredményeinket valamely iparilag is jelentős termék új vagy előnyösebb előállításában hasznosítsuk, de rámutattunk néhány élettanilag fontos hatású és a jövőben talán gyógyszerként is megjelenő alkaloid vagy analogonjainak az eddigiéknél egyszerűbb előállítási lehetőségeire. Ugyancsak a gyakorlati megvalósítást segíthetik elő egyes cikloaddíciók kivitelezésére alkalmazott metodikai újdonságaink is.

5. IRODALOMJEGYZÉK

1. Berson, J. A.; *Chemical creativity* – Wiley-VCH, New York, **1999**.
2. Woodward, R. B.; Hoffmann, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 395.
3. Woodward, R. B.; Hoffmann, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781.
4. Fleming, I.; *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions* - Wiley, New York, **1976**.)
5. Padwa, A.; *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* - Wiley, New York, **1984**.
6. Bende, Z.; Simon, K.; Tóth, G.; Töke, L.; Weber, L.; *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 924.
7. Grigg, R.; Malone, J. F.; Mongkolaussavaratana, M. K.; Thianpatanagul, S.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 241.
8. Seidl, H.; Huisgen, R.; Knorr, R.; *Chem. Ber.* **1969**, 102, 904.
9. Fleury, J.-F.; Schoeni, J.-P.; Clerin, D.; Fritz, H.; *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 2018.
10. Roemming, C.; Kolsaker, P.; *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1978**, 32, 679.
11. D'Amico, J. J.; Stults, B. R.; Ruminski, P. G.; Wood, K. V.; *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 1283.
12. Takahashi, S.; Kano, H.; *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1118.
13. Lopez-Calle, E.; Keller, M.; Eberbach, W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1438.
14. Pyne, S. G.; Safaei, J.; Koller, F.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2511.
15. Zugrăvescu, I.; Petrovanu, M.; *N-ylide Chemistry*; McGraw-Hill, New York, 1976.
16. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, 45, 231.
17. Padwa, A.; Hamilton, L. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4363.
18. Heine, H. W.; Peavy, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3123.
19. Huisgen, R.; Scheer, W.; Huber, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1753.
20. Huisgen, R.; Scheer, W.; Mader, H.; Brunn E.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 602.
21. Huisgen, R.; Scheer, W.; *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 481.
22. Irie, O.; Samizu, K.; Henry, J. R.; Weinreb, S. M.; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 587.
23. Denhart, D. J.; Griffith, D. A.; Heathcock, C. H.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9616.
24. Ramaiah, D.; Muneer, M.; Gopidas, K. R.; Das, P. K.; Rath, N. P.; George, M. V.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4240.
25. Garner, P.; Cox, P. B.; Anderson, J. T.; Protasiewicz, J.; Zaniewski, R.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 493.
26. Vedejs, E.; Martinez, G. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6452.
27. Fishwick, C. W. G.; Foster, R. J.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9409.
28. Fishwick, C. W. G.; Foster, R. J.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5163.
29. Poissonnet, G.; Brttiol, M.-H.; Dodd, R. H.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2273.
30. Achiwa, K.; Motoyama, T.; Sekiya, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 3939.
31. Imai, N.; Terao, Y.; Achiwa, K.; *Heterocycles* **1985**, 23, 1107.
32. Smith, R.; Livinghouse, T.; *Tetrahedron* **1985**, 41, 3559.
33. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yamada, T.; Matsuda, K.; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2523.
34. Imai, N.; Tokiwa, H.; Akahori, Y.; Achiwa, K.; *Chem. Lett.* **1986**, 1113.
35. Washizuka, K.-I.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M.; *Tetrahedron* **1999**, 55, 12969.
36. Padwa, A.; Chen, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3447.
37. Karlsson, S.; Han, F.; Högborg, H. E.; Caldirola, P.; *Tetrahedron Asymm.* **1999**, 10, 2605.
38. Mutti, S.; Daubié, C.; Decalogne, F.; Fournier, R.; Rossi, P.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3125.
39. Mutti, S.; Daubié, C.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7743.
40. Pandey, G.; Lakshmaiah, G.; *Synlett* **1994**, 277.

41. Williams, R. M.; Fegley, G. J.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6755.
42. Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Lequeux, T.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3279.
43. Gerlach, K.; Hoffmann, H. M. R.; Wartchow, R.; *J. Chem. Soc. Perkin I* **1998**, 3867.
44. Torii, S.; Okumoto, H.; Genba, A.; *Chem. Lett.* **1996**, 747.
45. Pandey, G.; Sahoo, A. K.; Bagul, T. D.; *Org. Lett.* **2000**, 2, 2299.
46. Pandey, G.; Laha, J.K.; Mohanakrishnan, A.K.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6065.
47. Pandey, G.; Bagul, T. D.; Sahoo, A. K.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 760.
48. Pandey, G.; Sahoo, A. K.; Gadre, S. R.; Bagul, T. D.; Phalgune, U. D.; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4990.
49. Yoon, U. C.; Kim, D. U.; Kim, J. C.; Lee, J. G.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5859.
50. Torii, S.; Okumoto, H.; Genba, A. *Synlett* **1994**, 217.
51. Okada, H.; Akaki, T.; Oderaotoshi, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 197.
52. Strecker, A.; *Annalen* **1862**, 123, 363.
53. Schonberg, A.; Monbacher, R.; *Chem. Rev.* **1952**, 50, 261.
54. O'Leary, M.H.; Piazza, G.J.; *Biochemistry* **1981**, 20, 2743.
55. Rizzi, G.R.; *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2069.
56. Grigg, R.; *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 89.
57. Grigg, R.; Thianpatanagul, S.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1984**, 180.
58. Grigg, R.; Thianpatanagul, S.; Aly, M.F.; Sridharan, V.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1984**, 182.
59. Joucla, M.; Mortier, J.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1985**, 1566.
60. Bureau, R.; Mortier, J.; Joucla, M.; *Tetrahedron*, **1992**, 48, 8947.
61. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Takenaka, S.; *Chem. Lett.* **1986**, 973.
62. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Takenaka, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 4079.
63. Nair, V.; Sheela, K., C.; Rath, N. P.; Eigendorf, G. K.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6217.
64. Subramaniyan, G.; Raghunathan, R.; Nethaji, M.; *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9075.
65. Manikandan, S.; Raghunathan, R.; *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3587.
66. Raj, A. A.; Raghunathan, R.; *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3295.
67. Jayashankaran, J.; Manikandan, S.; Raghunathan, R.; *Synth. Commun.* **2003**, 33, 499.
68. Raj, A. A.; Raghunathan, R.; *Synth. Commun.* **2003**, 33, 1131.
69. Fokas, D.; Ryan, W. J.; Casebier, D. S.; Coffen, D. L.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2235.
70. Obst, U.; Betschmann, P.; Lerner, C.; Seiler, P.; Diederich, F.; *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 855.
71. Coulter, T.; Grigg, R.; Malone, J. F.; Sridharan, V.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5417.
72. Zhai, H.; Liu, P.; Luo, S.; Fang, F.; Zhao, M.; *Org. Lett.* **2002**, 4, 4385.
73. Luo, S.; Fang, F.; Zhao, M.; Zhai, H.; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 5353.
74. Martel, S. A.; Wisedale, R.; Gallagher, T.; Hall, L. D.; Mahon, M. F.; Bradbury, R. H.; Hales, N. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2309.
75. Martel, S. A.; Planchenault, D.; Wisedale, R.; Hales, N. J.; Gallagher, T.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 1897.
76. Brown, D.; Brown, G. A.; Martel, S. A.; Planchenault, D.; Turmes, E.; Walsh, K. E.; Wisedale, R.; Hales, N. J.; Fishwick, C. W. G.; Gallagher, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **2001**, 1270.
77. Brown, G. A.; Martel, S. A.; Wisedale, R.; Charmant, J. P. H.; Hales, N. J.; Fishwick, C. W. G.; Gallagher, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **2001**, 1281.

78. Brown, D.; Brown, G. A.; Andrews, M.; Large, J. M.; Urban, D.; Butts, C. P.; Hales N. J.; Gallagher T.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2002**, 2014.
79. Grigg, R.; Kemp, J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 125.
80. Grigg, R.; Kemp, J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 109.
81. Joucla, M.; Hamelin, J.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2885.
82. Tsuge, O.; Ueno, K.; Oe, K.; *Chem. Lett.* **1979**, 1407.
83. Tsuge, O.; Ueno, K.; *Heterocycles* **1982**, 19, 1411.
84. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yoroazu, K.; Ueno, K.; *Chem. Lett.* **1985**, 1601.
85. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yoroazu, K.; Ueno, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 1809.
86. Grigg, R.; Gunaratne, H. Q. N.; Sridharan, V.; Thianpatanagul, S.; Tute, M.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4363.
87. Amornraksa, K.; Grigg, R.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2197.
88. Zhang, W. H.; Tung, C. C.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1807.
89. Hervill, E. K.; Herbst, R. M.; *J. Org. Chem.* **1944**, 9, 21.
90. Casella, L.; Guliotti, M.; Melani, E.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 1827.
91. Grigg, R.; Sridharan, V.; Thiapatanagul, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1986**, 1669.
92. Grigg, R.; Idle, J.; McMeekin, P.; Vipond, D. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 49.
93. Barr, D. A.; Grigg, R.; Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4727.
94. Kanemasa, S.; *Synlett* **2002**, 1371.
95. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yoshioka, M.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1384.
96. Kanemasa, S.; Yoshioka, M.; Tsuge, O.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 869.
97. Grigg, R.; Sridharan, V.; Gunaratne, H. Q. N.; Barr, D. A.; Kemp, J.; McMeekin, P.; *Tetrahedron* **1988**, 44, 557.
98. Vivanco, S.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Prieto, P.; Morao, I.; Linden, A.; Cossio, F. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6078.
99. Casas, J.; Grigg, R.; Najera, C.; Sansano, J. M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1971.
100. Ayerbe, A.; Arrieta, A.; Cossio, F.P.; Linden, A.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1795.
101. Grigg, R.; Somasunderam, A.; Montgomery, J.; *Tetrahedron* **1992**, 48, 10431.
102. Pätzelt, M.; Galley, G.; Jones, P. G.; Chrapkowsky, A.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5707.
103. Pätzelt, M.; Galley, G.; Liebscher, L. J.; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5005.
104. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L.; Pilati, T.; *Tetrahedron Asymm.* **1991**, 2, 1329.
105. Barr, D. A.; Dorrity, M. J.; Grigg, R.; Hargreaves, S.; Malone, J. F.; Montgomery, J.; Redpath, J.; Stevenson, P.; Thornton-Pett, M.; *Tetrahedron* **1995**, 51, 273.
106. Husinec, S.; Savic, V.; *Tetrahedron Asymm.* **2005**, 16, 2047.
107. Najera, C.; Sansano, J. M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6272.
108. Gothelf, A. S.; Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4236.
109. Longmire, J.M.; Wang, B.; Zhang, X.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13400.
110. Oderaotoshi, Y.; Cheng, W.; Fujitomi, S.; Kasano, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M.; *Org. Lett.* **2003**, 5, 5043.
111. Huisgen, R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565.
112. Baker, W.; Ollis, W. D.; *Q. Rev. Chem. Soc.* **1957**, 11, 15.
113. Huisgen, R.; Gotthardt, H.; Bayer, H. O.; Schaefer, F. C.; *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2611.
114. Gotthardt, H.; Huisgen, R.; Bayer, H. O.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4340.
115. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Soares, M. I. L.; Rocha Gonsalves, A. M. A.; Paixao, J. A.; Beja, A. M.; Silva, R. M.; Veiga, L. A.; Pessoa, J. C.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4045.
116. Peddibhotla, S.; Tepe, J. J.; *Synthesis* **2003**, 1433.

117. Bayer, H. O.; Huisgen, R.; Knorr, R.; Schaefer, F. C.; *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 3222.
118. Consonni, R.; Croce, P. D.; Ferraccioli, R.; La Rosa, C.; *J. Chem. Res., Synop.* **1991**, 188.
119. Bilodeau, M. T.; Cunningham, A. M.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2800.
120. Grassi, G.; Foti, F.; Risitano, F.; Zona, D.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1061.
121. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Yorozu, K.; *Chem. Lett.* **1986**, 1271.
122. Confalone, P. N.; Huie, E. M.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2994.
123. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Yorozu, K.; Takenaka, S.; Ueno, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 4067.
124. Confalone P. N.; Huie, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7175.
125. Noguchi, M.; Akao, R.; Kawamoto, H.; Kuroki, Y.; *J. Chem. Res. (S)* **2000**, 470.
126. Anslow, A. S.; Harwood, L. M.; Philips, H.; Watkin, D. J.; *Tetrahedron Asymm.* **1991**, *2*, 169.
127. Anslow, A. S.; Harwood, L. M.; Philips, H.; Watkin, D. J.; *Tetrahedron Asymm.* **1991**, *2*, 997.
128. Anslow, A. S.; Harwood, L. M.; Philips, H.; Watkin, D. J. Wong, L. F.; *Tetrahedron Asymm.* **1991**, *2*, 1343.
129. Harwood, L. M.; Macro, J.; Watkin, D. J.; Williams, C. E.; Wong, L. F.; *Tetrahedron Asymm.* **1992**, *3*, 1127.
130. Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Park, G.; Price, D. W.; Tyler, S. N. G.; Park, C. R.; Cho, S. G.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5641.
131. Aldous, D. J.; Hamelin E. M.-N.; Harwood, L. M.; Thuraiatnam, S.; *Synlett* **2001**, 1841.
132. Deyrup, J. A.; Kuta, G. S.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 501.
133. Deyrup, J. A.; Szabo, W. A.; *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2048.
134. Mangalagiu I. I.; Mangalagiu, G. C.; Deleanu, C.; Drochioiu, G.; Petrovanu, M.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 111.
135. Mangalagiu, G. C.; Mangalagiu, I. I.; Olariu, R. I.; Petrovanu, M.; *Synthesis* **2000**, 2047.
136. Mangalagiu, I. I.; Druta, I.; Constantinescu, M.; Humelnicu, I.; Petrovanu, M.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8853.
137. Zhang, X. C.; Huang, W. Y.; *Synthesis* **1999**, 51.
138. Potacek, M.; Topinka, T.; Dostal J.; Marek, J.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1994**, *59*, 2641.
139. Fang, X.; Wu, Y. M.; Deng, J.; Wang, S. W.; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5487.
140. Katritzky, A. R., Grzeskowiak N. E., Alvarez-Builla J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1981, 1180.
141. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Sakamoto, K.; Takenaka, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2513.
142. Peng W.; Zhu, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2001**, 3204.
143. Danac, R.; Rotaru, A.; Drochioiu, G.; Druta, I.; *J. Het. Chem.* **2003**, *40*, 283.
144. Minguez, J. M.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J.; Castano, O.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7788.
145. Zhou, J.; Zhang, L.; Hu, Y.; Hu, H.; *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 552.
146. Wang, B.; Hu, J.; Zhang, X.; Hu, Y.; Hu, H.; *J. Het. Chem.* **2000**, *37*, 1533.
147. Zhou, J.; Hu, Y.; Hu, H.; *J. Het. Chem.* **2000**, *37*, 1165.
148. Butler, R. N.; Coyne, A. G.; McArdle, P.; Cunningham, D.; Burke, L. A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2001**, 1391.
149. Wu, K.; Chen, Q.-Y.; *Synthesis* **2003**, 35.

150. Matsuda, Y.; Kohra, S.; Katou, K.; Uemura, T.; Yamashita, K.; *Heterocycles* **2003**, *60*, 405.
151. Boultsadakis, E.; Chung, B.; Elsegood, M.R.J.; Weaver, G.W.; *Synlett*, **2002**, 1547.
152. Zhang, L.; Liang, F.; Sun, L.; Hu, Y.; Hu, H.; *Synthesis* **2000**, 1733.
153. Miki, Y.; Nakamura, N.; Yamakawa, Y.; Hachike, H.; Matsushita, K.; *Heterocycles* **2000**, *53*, 2143.
154. Sliwa, W.; *Heterocycles* **1996**, *43*, 2005.
155. Goff, D. A.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8741.
156. Brooking, P.; Crawshaw, M.; Hird, N. W.; Jones, C.; MacLachlan, W. S.; Readshaw, S. A.; Wilding, S.; *Synthesis* **1999**, 1986.
157. Dennis, N.; Katritzky A. R.; Takeuchi Y.; *Angew. Chem.* **1976**, *15*, 1.
158. Banerji, J.; Dennis, N.; Katritzky A. R.; Matsuo, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1976**, 2334.
159. Kozikowski, P.; Araldi G. L.; Pall, R. G.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 503.
160. Robeerts, V. A.; Garst, M. E.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 893.
161. Caix-Haumesser, S.; Hanna, I.; Lallemand, J.-Y.; Peyronel, J.-F.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3721.
162. Fielding, M. R.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Thornton-Pett, M.; Urch, C. J.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7737.
163. Jones R. F.; Howard, K. J.; Nichols, J. R.; Snaith, J. S.; *J. Chem. Soc. Perkin I* **1998**, 2061.
164. Jones R. F.; Howard, K. J.; Snaith, J. S.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1707.
165. Jones, R. F.; Iley, J.N.; Lory, P. M. J.; Coles, S. C.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3951.
166. Minguez, J. M.; Castellote I.; Vaquero, J. J.; Garcia Navio, J. L.; Alvarez-Builla, J.; Castano, O.; Andres J. L.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9341.
167. Huisgen, R.; Grashey, R.; Steingruber, R.; *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1441.
168. Bende, Z.; Bitter, I.; Töke, L.; Weber, L.; Tóth, G.; Janke, F.; *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 2146.
169. Bende, Z.; Töke, L.; Weber, L.; Tóth, G.; Janke, F.; Csonka, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 369.
170. Tóth G., Tischer T., Bende Z., Szejtli G., Töke L.: *Monatshefte für Chemie* **1990**, *121*, 529.
171. Tischer T., Töke L., Tóth G.; *Acta Chim. Hung.* **1990**, *127*, 171.
172. Janke F.; Himmelreich U.; Tóth G.; Tischer T.; Bende Z.; Töke L.; *J. Het. Chem.* **1991**, *28*, 867.
173. Freeman, J. P.; *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 241.
174. Vedejs, E.; Grissom, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3238.
175. Vedejs, E.; Grissom, J.W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6433.
176. Takayama, H.; Nomoto, T.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 408.
177. Beugelmans, R.; Negron, G.; Roussi, G.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 31.
178. Chastanet, J.; Fathallah, H.; Negron, G.; Roussi, G.; *Heterocycles* **1992**, *34*, 1565.
179. Negron, G.; Roussi, G.; Zhang, J.; *Heterocycles* **1992**, *34*, 293.
180. Chastanet, J.; Roussi, G.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2910.
181. Pearson, W. H.; Mi, Y.; *Tetrahedron. Lett.* **1997**, *38*, 5441.
182. Pearson, W. H.; Clark, R. B.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4467.
183. Pearson, W. H.; Dietz, A.; Stoy, P.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1005.
184. Clark, R.B.; Pearson, W. H.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 349.
185. Padwa, A.; Austin, D. J.; Precedo, L.; Zhi, I.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1144.

186. Hansen, K. B.; Finney, N. S.; Jacobsen, E. N.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 676.
187. Chen, Y. G.; Yu, J.; Hong, W. Y.; Che, W.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2153.
188. Padwa, A.; *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 22.
189. Padwa, A.; Dean, D.C.; Zhi, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 593.
190. Padwa, A.; Dean, D. C.; Hertzog, D. L.; Nadler, W. R.; Zhi, L.; **1992**, *48*, 7565.
191. Novikov, M. S.; Khelbnikov, A. F.; Sidorina, E. S.; Kostikov, R. R.; *J. of Fluorine Chem.* **1998**, *90*, 117.
192. Novikov, M. S.; Khelbnikov, A. F.; Sidorina, E. S.; Kostikov, R. R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **2000**, 231.
193. Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Masalev, A. E.; Kostikov, R. R.; *Tetrahedron. Lett.* **1997**, *38*, 4187.
194. Novikov, M. S.; Khelbnikov, A. F.; Besedina, O. V.; Kostikov, R. R.; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 533.
195. Romashin, Y. N.; Liu, M. T. H.; Nijjar, S. S.; Attanasi, O. A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2000**, 1147.
196. Bonneau R.; Liu, M. T. H.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1532.
197. Yoon, U. C.; Mariano, P. S.; *Acc. Chem. Res.* **2000**, *34*, 523.
198. Yoon, U. C.; Kim, D. U.; Lee, C. V.; Choi, Y. S.; Lee, Y.-J.; Ammon, H. L.; Mariano, P. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2698.
199. Yoon, U. C.; Cho, S. J.; Lee, Y.-J.; Mancheno, M. J.; Mariano, P. S.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2353.
200. Kusama, H.; Takaya, J.; Iwasawa, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11592.
201. Cordone, R.; Harmann, W. D.; Taube, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5969.
202. Gonzalez, J.; Koontz, J. I.; Hodges, L. M.; Nilsson, K. R.; Neely, L. K.; Myers, W. H.; Sabat, M.; Harman, D. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3405.
203. Katritzky, A. R.; Fang, Y.; Qi, M.; Feng, D.; *Heterocycles* **1998**, *48*, 2535.
204. Katritzky, A. R.; Feng, D.; Fang, Y.; *Synlett* **1999**, 590.
205. Alvarez-Ibarra, C.; Csáky, A.G.; Martinez, M.; Quiroga, M.L.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6573.
206. Burger, K.; Manz, F.; Braun, A.; *Synthesis* **1975**, 250.
207. Charrier, J.; Foucaud, A.; Person, H.; Loukakou, E.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 481.
208. Hong, B. C.; Gupta, A. K.; Wu, M. F.; Liao, J. H.; Lee, G.-H.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1689.
209. Laurent, M. A.; *C.R. Acad. Sci.* **1844**, *19*, 353.
210. Hunter, D. H.; Sim, S. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6202.
211. Hunter, D. H.; Sim, S. K.; *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 669 és a következő közlemény.
212. Hunter, D. H.; Sim, S. K.; Steiner, R. P.; *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 1229.
213. Taylor, E. C.; Turchi, I. J.; *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 181.
214. Zhou, J.; Hu, Y.; Hu, H.; *Synlett* **1999**, 166.
215. Sashida, H.; Kato, M.; Tsuchiya, T.; *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1988**, *36*, 3826.
216. Baldwin, J. E.; Pudusery, R. G.; Qureshi, A. K.; Sklarz, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5325.
217. Kröhnke, F.; Zecher, W.; *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1128.
218. Bansal, R. K.; Surana, A.; Gupta, N.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1565.
219. Grigg, R.; Kennewell, P.; Savic, V.; Sridharan, V.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10423.
220. Bates, R. B.; Deines, W. H.; McCombs, D. A.; Potter, D. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4608.
221. Staley, S. W.; Pearl, N. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2731.
222. Klötgen, S.; Würthwein, U.-S.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7065.

223. Mayer, T.; Maas, G.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 205.
224. Reinhard, R.; Glaser, M.; Neumann, R.; Maas, G.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7744.
225. Klop, W.; Brandsma, L.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 988.
226. Dhimane, H.; Pommelet, J. C.; Chuche, J.; Lhomme, G.; Richaud, W. G.; Haddad, M.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 26, 833.
227. McNab, H.; Monahan, L. C.; Gray, T.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 140.
228. Inazumi, T.; Harada, E.; Mizukoshi, T.; Kuroki, R.; Kakehi, A.; Noguchi, M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 565.
229. Kuroki, R.; Akao, R.; Inazumi, T.; Noguchi, M.; *Tetrahedron* **1994**, 50, 1063.
230. Noguchi, M.; Mizukoshi, T.; Kakehi, A.; *Tetrahedron* **1996**, 52, 13081.
231. Noguchi, M.; *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1997**, 55, 725.
232. Noguchi, M.; Mizukoshi, T.; Nakagawa, S.; Kakehi, A.; *Tetrahedron* **1996**, 52, 13111.
233. Maier, W.; Eberbach, W.; Fritz, H.; *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1095.
234. Marx, K.; Eberbach, W.; *Tetrahedron* **1997**, 51, 14687.
235. Knobloch, K.; Eberbach, W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2054.
236. Friebolin, W.; Eberbach, W.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 4349.
237. Tan, Y.; Hartmann, T.; Huch, V.; Dürr, H.; Valat, P.; Wintgens, V.; Kossanyi, J.; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1130.
238. Ma, Y.; Weber, C.; Hartman, T.; Dürr, H.; Krüger, C.; Kossanyi, J.; *Synthesis* **2001**, 1812.
239. Dürr, H.; Huch, V.; Abdel-Wahab, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2001**, 1246.
240. Smith, R.; Livinghouse, T.; *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1554.
241. Wang, C.J.; Ripka, W.C.; Confalone P.N.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4613.
242. Westling, M.; Smith, R.; Livinghouse, T.; *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1159.
243. Cravotto, G.; Giovenzani, G.B.; Pilati, T.; Sisti, M.; Palmisano, G.; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8447.
244. Garner, P.; Ho, W. B.; Grandhee, S. K.; Youngs, W. J.; Kennedy, V. O.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5893.
245. Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10742.
246. Vedejs, E.; Larsen, S.; West, F. G.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2170.
247. Pandey, G.; Laha, J.K.; Lakshmaiah, G.; *Tetrahedron*, **2002**, 58, 3525.
248. Takano, S.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5523.
249. Giraud, E.; Luttmann, C.; Lavelle, F.; Riou, J.-F.; Mailliet, P.; Laoui, A.; *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1807.
250. Kolczewski, S.; Adam, G.; Cesura, A. M.; Jenck, F.; Henning, M.; Oberhauser, T.; Poli, S. M.; Rössler, F.; Röver, S.; Wichmann, J.; Dautzenberg, F. M.; *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 255.
251. Wu, S.-H.; Sun, W.-Q.; Zhang, D.-W.; Shu, L.-H.; Wu, H.-M.; Xu, J.F.; Lao, X.-F.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 1733.
252. Illescas, B. M.; Martin, N.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5986.
253. Accorsi, G.; Armaroli, N.; Eckert, J.-F.; Nierengarten, J.-F.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 42, 65.
254. Tagmatarchis, N.; Prato, M.; *Synlett* **2003**, 768.
255. Wang, G.-W.; Zhang, T.-H.; Hao, E.-H.; Jiao, L.-J.; Murata, Y.; Komatsu, K.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 55.
256. Illescas, B.M.; Martı́nez-Alvarez, R.; Fernandez-Gadea, J.; Martı́n, N.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 6569.
257. Suarez, M.; Verdecia, Y.; Illescas, B.; Martı́nez-Alvarez, R.; Alvarez, A.; Ochoa, E.; Seoane, C.; Kayalib, N.; Martı́n, N.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 9179.
258. Lu, X.; He, X.; Feng, L.; Shi, Z.; Gu, G.; *Tetrahedron* **2004**, 60, 3713.

259. Mamane, V.; Riantp, O.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2555.
260. Delattre, F.; Woisel, P.; Surpateanu, G.; Bria, M.; Cazier F.; Decock, P.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1557.
261. Silva, A.M.G.; Tomé, A.C.; Neves, M.G.P.M.S.; Silva, A.M.S.; Cavaeliro, J.A.S.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, 1767.
262. Silva, A.M.G.; Tomé, A.C.; Neves, M.G.P.M.S.; Silva, A.M.S.; Cavaleiro, J.A.S.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 726.
263. Silva, A.M.G.; Tome, A.C.; Neves, M.G.P.M.S.; Silva, A.M.S.; Cavaleiro, J.A.S.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2306.
264. Silva, A.M.G.; Tome, A.C.; Neves, M.G.P.M.S.; Cavaleiro, J.A.S.; Perrone, D.; Dondoni, A.; *Synlett* **2005**, 857.
265. Bindra, J.S.; in *The Alkaloids* (ed. R.H.F. Manske); Academic Press, New York, **1973**, *14*, 84.
266. Anderton, N.; Cockrum, A. P.; Colegate, S. M.; Edgar, J. A.; Flower, K.; Vit, I.; Willing, R. I. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 437;
267. Jossang, A.; Jossang, P.; Hadi, H. A.; Sevenet, T.; Bodo, B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6527.
268. Cui, C.B.; Kakeya, H.; Osada, H.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12651.
269. Cui, C.B.; Kakeya, H.; Osada, H.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 59.
270. Marti, C.; Carreira, E. M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209.
271. Edmondson, S.; Danishefsky, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2147.
272. Sebahar, P. R.; Williams, R. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5666.
273. Sebahar, P. R.; Osada, H.; Usui, T.; Williams, R.M.; *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 6311.
274. Witherup, K.; Ranson, R. W.; Graham, A. C.; Barnard, A. M.; Salvatore, M. J.; Limma, W. C.; Anderson, P. S.; Pitzenberger, S. M.; Varga, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6682.
275. Brown, T. H.; Ife, R. J.; Keeling, D. J.; Laing, S. M.; Shiona, M.; Leach, C. A.; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 527.
276. Leach, C. A.; Brown, T. H.; Ife, R. J.; Keeling, D. J.; Laing, S. M.; Parsons, M. E.; Price, C.A.; Wiggall, K. J.; *J. Med. Chem* **1992**, *35*, 1845.
277. Badawey, E.-S. A. M.; Kappe, T.; *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1997**, *32*, 815.
278. Heidempergher, F.; Pevarello, P.; Pillan, A. ; Pincirolì, V.; Della Torre, A.; Speciale, C.; Marconi, M.; Cini, M.; Toma, S.; Greco, F.; Varasi, M.; *Il Farmaco* **1999**, *54*, 152.
279. Luo, C. P.; Huang, C. H.; Gan, L. B.; Zhou, D. J.; Xia, W. S.; Zhuang, Q. K.; Zhao, Y. L.; Huang, Y. Y.; *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16685.
280. Dyer, E.; Yokoyama, W.; *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2124.
281. Hadden J. M.; Stevenson, P. J.; *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 796.
282. Goswami, L. N.; Srivastava, S.; Panday, S. K.; Dikshit, D. K.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7891.
283. Horner, L.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1941**, 548, 117.
284. Roy, R. B.; Swan, G. A.; *J. Chem. Soc. C.* **1968**, 1446.
285. Roy, R. B.; Swan, G. A.; *J. Chem. Soc. C.* **1969**, 1886.
286. Murata, G.; Satoru, H.; Teramoto, K.; Miura, M.; Nomura, M.; *Heterocycles*, **1993**, *36*, 2147.
287. Gündel, W.-F.; Bohnert, S.; *Z. Naturforsch.* **1985**, *40b*, 1409.
288. Jones, K.; Wilkinson, J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1992**, *24*, 1767.
289. Veenstra, S. J.; Fortgens, R.; Vijn, R. J.; Jong, B. S.; Speckamp, W. N.; *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1147.
290. Joucla, M.; Mortier, J.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 579.
291. Padwa, A.; Chen, Y.-Y.; Dent, W.; Nimmesgern; H.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4006.

292. Fevig, J. M.; Abelman, M. M.; Britelli, D. L.; Kettner, C. A.; Knabb, R. M.; Weber, P. C.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 295.
293. Fevig, J. M.; Buriak, J.; Stouten, P. F. W.; Knabb, R. M.; Lam, G. N.; Wong, P. C.; Wexler, R. R.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1195.
294. Adger, B. M.; Farrell, C. O.; Lewis, N. J.; Mitchell, M. B.; *Synthesis* **1987**, 53.
295. Schwartz, R. E.; Liesch, J.; Hensens, O.; Zitano, O.; Honeycutt, S.; Garrity, G.; Fromtling, R. A.; Onishi, J.; Monaghan, R.; *J. Antibiot.* **1988**, 1774.
296. Johnson, J. A.; Phillipson, D. W.; Kahle, A. D.; *J. Antibiot.* **1989**, 1184.
297. Huang, P.Q.; Wang, S.L.; Ruan, Y.P.; Gao, J.X.; *Natural Product Letters* **1998**, 11, 101.
298. Pak, C. S.; Lee, G. H.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1128.
299. Shimazaki, M.; Okazaki, F.; Nakajima, F.; Ishikawa, T.; Ohta, A.; *Heterocycles* **1993**, 36, 1823.
300. McGrane, P. L.; Livinghouse, T. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11485.
301. Deng, W.; Overman, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11241.
302. Overhand, M.; Hecht, S. M.; *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4721.
303. Yoda, H.; Yamazaki, H.; Takaba, K.; *Tetrahedron Asymm.* **1996**, 7, 373.
304. Verma, R.; Ghosh, S. K.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 1601.
305. Schaumann, E.; Beier, C.; *Synthesis* **1997**, 1296.
306. Kadota, I.; Saya, S.; Yamamoto, Y.; *Heterocycles*, **1997**, 46, 335.
307. Armas, P. D.; Tellado-Garcia, F.; Tellado-Marrero, J. J.; Robles, J.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 131.
308. Kanazawa, A.; Gillet, S.; Delair, P.; Greene, P.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4660.
309. Veeresa, G.; Datta, A.; *Tetrahedron* **1998**, 54, 15673.
310. Bach, T.; Brummerhop, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3400.
311. Noland, W. E.; *Chem. Rev.* **1954**, 137.
312. McMurry, J. E.; Melton, J.; *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4367.
313. Hassner, A.; Heathcock, C.; *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1350.
314. Barton, D. H. R.; Fernandez, I.; Richard, C. S.; Zard, S. Z.; *Tetrahedron*, **1987**, 43, 551.
315. Na, H. S.; Choi, J.; Yu, J.; Shin, K. J.; Yoo, K. H.; Kim, D. J.; Park, S. W.; *Heterocycles* **1998**, 48, 3265.
316. Wieland, H.; Sakkelarios, E.; *Chem. Ber.* **1919**, 52, 898.
317. Posner, G. H.; Nelson, T. D.; Kinter, C. M.; Johnson, M.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4083.
318. Ono, N.; Miyake, H.; Kamimura, A.; Kaji, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 1929.
319. Ranganathan, D.; Rao, B. C.; Ranganathan, S.; Mehrotra, A. K.; Iyengar, R.; *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 982.
320. Sasaki, T.; Eguchi, S.; Yamaguchi, M.; Esaki, T.; *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1800.
321. Padwa, A.; Fisera, L.; Koehler, K. F.; Rodriguez, A.; Wong, G.S.K. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 276.
322. Diamantini, G.; Duranti, E.; Tontini, A.; *Synthesis* **1993**, 1104.
323. Houk, K. N.; Chang, Y. M.; Strozier, R. W.; Caramella, P.; *Heterocycles* **1977**, 7, 793.
324. Flintoft, R. J.; Buzby, J. C.; Tucker, J. A.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4485.
325. Posner, G. H.; Crouch, R. D.; *Tetrahedron* **1990**, 46, 7509.
326. Ranganathan, D.; Ranganathan, S.; Bamezai, S.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2789.
327. Ranganathan, D.; Ranganathan, S.; Singh, S. K.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 29, 2893.
328. Barco, A.; Benetti, S.; De Risi, C.; Pollini, G. P.; Romagnoli, R.; Zanirato, V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7599.

329. Kaplan, R. B.; Schechter, H.; *J. Org. Chem.* **1960**, *26*, 982.
330. Flaugh, M. E.; Crowell, T. A.; Clemens, J. A.; Sawyer, B. D.; *J. Med. Chem.* **1978**, *22*, 63.
331. Barco, A.; Benetti, S.; Spalluto, G.; Casolari, A.; Pollini, G. P.; Zanirato, V.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6279.
332. Olah, G. A.; Arvanaghi, M.; Vankar, Y. D.; Prakash, G. K. S.; *Synthesis* **1980**, 662.
333. Ono, N. *Nitro Compounds, Recent Advances in Synthesis and Chemistry*; Feuer, H.; Nielsen, A.T., Eds.; VCH: New York, 1990.
334. Barton, D. H. R.; Kervagoret, J.; Zard, S. Z.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7587.
335. Bajpai, K. L.; Bhaduri, A. P.; *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 181.
336. Taylor, R. J. K.; Reid, M.; Foot, J.; Raw, S. A.; *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 851.
337. Uno, H.; Tanaka, M.; Inoue, T.; Ono, N.; *Synthesis* **1999**, 471.
338. Selic, L.; Stanovnik, B.; *Synthesis* **1999**, 479.
339. La Porta, P.; Capuzzi, L.; Bettarini, F.; *Synthesis* **1994**, 287.
340. Padwa, A.; Norman, B. H.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4801.
341. Gupta, P.; Bhaduri, A. P.; *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3151.
342. Bonnaud, B.; Bigg, D. C. H.; *Synthesis* **1994**, 465.
343. Groundwater, P. W.; Solomons, K. R. H.; Drewe, J. A.; Munawar, M. A.; *Prog. Med. Chem.*, ed. G. P. Ellis and D. K. Luscombe, Elsevier Science, Amsterdam, **1996**, *33*, 233.
344. Groundwater, P. W.; Solomons, K. R. H.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1994**, 173.
345. Drewe, J. A.; Groundwater, P. W.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1997**, 601.
346. Seth, P. P.; Chen, D. Q.; Wang, J. Q.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10185.
347. Seth, P. P.; Totah, N. I.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1411.
348. Chen, D. Q.; Wang, J. Q.; Totah, N. I.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1776.
349. Counts, S. J.; Wallace, T. W.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11755.
350. Wallace, T. W.; Wardell, I.; Li, K.-D.; Leeming, P.; Redhouse, A. D.; Challand, S. R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1995**, 2293.
351. Hsung, R. P.; *Heterocycles* **1998**, *48*, 421.
352. McCombie, S. W.; Metz, W. A.; Nazareno, D.; Shankar, B. B.; Tagat, J. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4963.
353. Reynolds, G. A.; Van Allan, G. A.; Seidel, A. K.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1979**, *16*, 369.
354. Borsche, W.; Peter, W.; *Ann.* **1927**, *453*, 148.
355. Renz, P.; *Angew. Chem.*, **1965**, *77*, 547.
356. Szöllösy, Á.; Tischer, T.; Kádas, I.; Tőke, L.; Tóth, G.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7279.
357. Dubuffet, T.; Newman-Tancerdi, A.; Cussac, D.; Audinot, V.; Loutz, A.; Millan, M. J.; Lavielle, G.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2059.
358. Dubuffet, T.; Muller, O.; Simonet, S. S.; Descombes, J.-J.; Laubie, M.; Verbeuren T. J.; Lavielle, G.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 349.
359. Amantini, D.; Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Vaccaro L.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9263.
360. Yan, M.-C.; Jang, Y.-J.; Yao, C.-F.; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2717.
361. Yan, M.-C.; Jang, Y.-J.; Kuo, W.-Y.; Tu, Z.; Shen, K.-H.; Cuo, T.-S.; Ueng, C.-H.; Yao, C.-F.; *Heterocycles* **2002**, *57*, 1033.
362. Rück-Braun, K.; Kunz, H.; *Chiral Auxiliaries in Cycloadditions* – Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
363. Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A.; *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
364. Regan, A. C.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 357.
365. Park, D. H.; Kim, S. D.; Kim, S. M.; Kim, J. D.; Kim, Y. H.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, 963.

366. Waldmann, H.; *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 671.
367. Keller, E.; De Lange, B.; Rispens, M. T.; Feringa, B. L.; *Tetrahedron* **1993**, 49, 8899.
368. Merino, I.; Laxmi, S.; Florez, J.; Barleunga, J.; Ezquerro, J.; Pedregal, C.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 648.
369. Garner, P.; Dogan, Ö.; Youngs, W. J.; Kennedy, V. O.; Protasiewicz, J.; Zaniwski, R.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 71.
370. Karlsson, S.; Högberg, H.-E.; *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12, 1977.
371. Kotian, P. L.; Lin, T. H.; El-Kattan, Y.; Chand, P.; *Organic Process Research & Development* **2005**, 9, 193.
372. Fray, A. H.; Meyers, A. I.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3362.
373. Kopach, M. E.; Fray, A. H.; Meyers, A. I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9876.
374. Ruano, J. L. G.; Tito, A.; Peromingo, M. T.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 981.
375. Viso, A.; Pradilla, R. F.; Garcia, A.; Guerrero-Strachan, C.; Alonso, M.; Tortosa, M.; Flores, A.; Martinez-Ripoll, M.; Fonseca, I.; Andre, I.; Rodriguez, A.; *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2867.
376. Waldmann, H.; Blaaser, E.; Jansen, M.; Letschert, H. P.; *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 150.
377. Waldmann, H.; Blaaser, E.; Jansen, M.; Letschert, H. P.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1329.
378. Karlsson, S.; Högberg, H.-E.; *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12, 1977.
379. Chong, M. J.; Clark, I. S.; Koch, I.; Olbach, P.; Taylor, N. J.; *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 409.
380. Taber, D. F.; Gorski, G. J.; Liable-Sands, L. M.; Rheingold, A. L.; *Tetrahedron. Lett.* **1997**, 38, 6317.
381. Overberger, C. G.; Valentine, M.; Anselme, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 687.
382. Veith, H. J.; Colas, M.; Zimmer, R.; *Liebigs Ann.* **1997**, 391.
383. Ardill, H.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Surendrakumar, S.; Thianpatanagul, S.; Kanajun, S.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 602.
384. Orsini, F.; Pellizzoni, F.; Forte, M.; Destro, R.; Gariboldi, P.; *Tetrahedron* **1988**, 44, 519.
385. Tsuge, O.; Hatta, T.; Tashiro, H.; Kakura, Y.; Maeda, H.; Kakehi, H.; *Tetrahedron* **2000**, 56, 7723.
386. Philippo, C.; Fett, E.; Bovy, P.; Barras, M.; Angel, I.; *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*; **1997**, 881.
387. Park, B. K.; Haynes, B. P.; Sheridan, S. A.; Nowell, P. T.; *J. Pharm. Pharmacol.* **1983**, 35, 373.
388. Yamada, K.; Shirahata, S.; Murakami, H.; Nishiyama, K.; Shinohara, K.; Omura, H. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, 49, 1423.
389. Chapman, N. B.; Triggle, D. J.; *J. Chem. Soc.* **1963**, 1385.
390. Soai, K.; Niwa, S.; Kobayashi, T.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 801.
391. Miyano, S.; Lu, L. D.-L.; Viti, S. M.; Sharpless, K. B.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4350.
392. Raposo, C.; Wilcox, C. S.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1285.
393. Patel, P. J.; Messer, W. S.; Hudson, R. A.; *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1893.
394. Leonard, N. J.; Klainer, J.A.; *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, 215.
395. Hopff, K.; *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 2457.
396. Brown, H. C.; Pai, G. G.; *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1784.
397. Ishibashi, H.; Miki, Y.; Ikeda, Y.; Kiriya, A.; Ikeda, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 3396.
398. Wright, G.; *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 265.
399. Huisgen, R.; Herbig, K.; *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 688, 89.

400. Huisgen, R.; in *Topics in Heterocyclic Chemistry*; Castle R. Ed; Wiley & Sons: New York, **1969**, Chapter 8, 223.
401. Huisgen, R.; Morikawa, M.; Herbig, K.; Brunn, E.; *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1094.
402. Huisgen, R.; Morikawa, M.; Breslow, D. S.; Grashey, R.; *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1602.
403. Huisgen, R.; Morikawa, M.; *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1616.
404. Huisgen, R.; Herbig, K.; Morikawa, M.; *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1107.
405. Szántay, Cs.; Novák, L.; *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2038.
406. Whittaker, N.; *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 85.
407. Gothardt, H.; Riegels, M.; *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1143.
408. Dombrowski, A.; Nieger, M.; Niecke, E.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1705.
409. Valenciano, J.; Sanchez-Pavon, E.; Cuadro, A. M.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8528.
410. Potts, K. T.; Dery, M. O.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2884.
411. Potts, K. T.; Rochanapruk, T.; Coats, S. J.; Hadjarapoglou, L.; Padwa, A.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3795.
412. Padwa, A.; Harring, S. R.; Semones, M. A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 44.
413. Acheson, R. M.; Elmore, N. F.; *Adv. in Heterocyclic Chem.* **1978**, *23*, 263.
414. Nair, V.; Sreekanth, A. R.; Abhilash, N.; Bhadbhade, M. M.; Gonnade, R. C.; *Org. Lett.* **2002**, 3575.
415. Nair, V.; Sreekanth, A. R.; Biju, A. T.; Rath, N. P.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 729.
416. Adib, M.; Mollahosseini, M.; Yavari, H.; Sayahi, M. H.; Bijanzadeh, H. R.; *Synthesis* **2004**, 861.
417. Cookson, R. C.; Isaacs, N. S.; *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1237.
418. Zirngibl, L.; Kunz, G.; Pretsch, E.; *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4189.
419. Zirngibl, L.; Wagner-Jauregg, T.; Pretsch, E.; Stage, D. J.; Hales, N. J.; Paris, C. W.; *Tetrahedron* **1971**, *27*, 2203.
420. El-Emam, A. A.; Moustafa, M. A.; Eisa, H. M.; El-Kerdawy, M. M.; *Heterocycles* **1986**, *24*, 1025.
421. Grigg, R.; McMeekin, P.; Sridharan, V.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13331.
422. Mangalagiu, I. I.; Mangalagiu, G. C.; Petrovanu M.; *Heterocycles* **2001**, *55*, 365.
423. Szántay, Cs.; Tőke L.; Honthy, K.; Kalas, G.; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 423.
424. Winterfeldt, E.; Radunz, H.; *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1680.
425. Grigg, R.; Donegan, G.; Barr, D.; Amornraksa, K.; Ratnanukul, P.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4649.
426. Cercetto, H.; Di Maio, R.; Gonzalez, M.; Seoane, G.; *Heterocycles* **1997**, *45*, 2023.
427. Schmidt, U.; Lieberknecht, A.; Wild, J.; *Synthesis* **1988**, 159.
428. Takita, T.; Tamura, T.; Taniyama, H.; *J. Biochem.* **1977**, *81*, 1759.
429. Knowles, W. S.; *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106.
430. Cullen, K. E.; Sharp, J. T.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 2961.
431. Meth-Cohn, O.; Narine, B.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2045.
432. Meth-Cohn, O.; *Heterocycles* **1993**, *35*, 539.
433. Rigby J. H.; Danca, D. M.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4969.
434. Leue, S.; Miao, W.; Kanazawa, A.; Génisson, Y.; Garçon S.; Greene A. E.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **2001**, 2903.
435. Comins D. L. Nolan, J. M.; *Org Lett* **2001**, 1611.
436. Toyota, M.; Komori C.; Ihara, M.; *Heterocycles* **2002**, *56*, 101.
437. Carles, L.; Narkunan, K.; Penlou, S.; Rousset, L.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4304.
438. Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowski, B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 1520.
439. Von Angerer, E.; Prekajac, J.; Strohmeier, J.; *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1439.

440. Bremmer, M.; Khatri, N.; Weinreb, S. M.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3661.
441. Andersen, R. J.; Faulkner, D. J.; Cun-heng, H.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492.
442. Rami Reddy, M. V.; Faulkner, D. J.; Venkateswarlu, Y.; Rama Rao, M.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3457.
443. Davis, R. A.; Carroll, A. R.; Piersens, G. K.; Quinn, R. J.; *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 419.
444. Kang, H.; Fenical, W.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3254.
445. Lindquist, N.; Fenical, W.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4570.
446. Krishnaiah, P.; Reddy, V. L. N.; Venkataramana, G.; Ravinder, K.; Srinivasulu, M.; Raju, T. V.; Ravikumar, K.; Chandrasekar, D.; Ramakrishna, S.; Venkateswarlu, Y.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1168.
447. Quesada, A. R.; Gravalos, M. D. G.; Puentes, J. L. F.; *Brit. J. Cancer* **1996**, *74*, 677.
448. Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Schon, C. A.; Jin, Q.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54.
449. Vanhuysse, M.; Kluza, J.; Tardy, C.; Otero, G.; Cuevas, C.; Bailly, C.; Lansiaux, A. *Clin. Cancer Res.* **2003**, *9*, 6109S.
450. Rubins, K.; Bushman, F. D.; Venkateswarlu, Y.; Faulkner, D. J.; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1901.
451. Ridley, C. P.; Reddy, M. V. R.; Rocha, G.; Bushman, F. D.; Faulkner, D. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3285.
452. Tardy, C.; Facompre, M. L.; Laine, W.; Baldeyrou, B.; Garcia-Gravalos, D.; Francesch, A.; Mateo, C.; Pastor, A.; Jimenez, J. A.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Bailly, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1697.
453. Banwell, M. G.; Flynn, B. L.; Hamel, E.; Hockless, D. C. R.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 207.
454. Cironi, P.; Manzanares, I.; Albericio, F.; Alvarez, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2959.
455. Marfil, M.; Albericio, F.; Alvarez, M.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8659.
456. Heim, A.; Terpin, A.; Steglich, W.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 155.
457. Diaz, M.; Guitian, E.; Castedo, L.; *Synlett* **2001**, *7*, 1164.
458. Barun, O.; Chakrabarti, S.; Ila, H.; Junjappa, H.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4457.
459. Peshko, C.; Winklhofer, C.; Steglich, W.; *Chem.-Eur. J.* **2000**, *6*, 1147.
460. Ishibashi, F.; Miyazaki, Y.; Iwao, M.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5951.
461. Handy, S. T.; Zhang, Y.; Bregman, H.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2362.
462. Ruchirawat, S.; Mutarapat, T.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1205.
463. Ploypradith, P.; Jinagleung, W.; Pavaro, C.; Ruchirawat, S.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1363.
464. Ploypradith, P.; Mahidol, C.; Sahakitpichan, P.; Wongbundit, S.; Ruchirawat, S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 866.
465. Ploypradith, P.; Kagan, R. K.; Ruchirawat, S.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5119.
466. Boss, R.; Scheffold, R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *9*, 558.
467. Armour, M. A.; Cadogan, J. I. G.; Grace, D. S. B.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1975**, 1185.
468. Steiglich, W.; Kubel, B.; Gruber, P.; *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2870.
469. Grashey, R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 158.
470. Bussenius, J.; Laber, N.; Müller, T.; Eberbach, W.; *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 247.
471. Lopez-Calle, E.; Höfler, J.; Eberbach, W.; *Liebigs Ann.* **1996**, 1855.
472. Knobloch, K.; Eberbach, W.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1177.
473. Knobloch, K.; Keller, M.; Eberbach, W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3313.
474. Knobloch, K.; Koch, J.; Keller, M.; Eberbach, W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2715.

- 475. Eberbach, W.; Buchardt, B.; Trostmann, U.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *19*, 4049.
- 476. O'Shea, D.F.; Sharp, J.T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1997**, 3025.
- 477. Shiro, M.; Yamakawa, M.; Kubota, T.; Koyama, H.; *J. Chem. Soc. Chem Commun.* **1968**, 1409.
- 478. Groundwater, P. W. Struthers-Semple, C.; Sharp, T. J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1367.
- 479. Groundwater, P. W.; Sharp, T. J.; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 7951.
- 480. Huisgen, R.; Stangl, H.; Sturm, H. J.; Wagenhofer, H.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 50.
- 481. Orahovats, A.; Heimgartner, H.; Schmid, H.;Heinzelman, W.; *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 2662.
- 482. Sustmann, R.; *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2717.
- 483. Sustmann, R.; *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2721.
- 484. Caramella, P.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6397.
- 485. Schmid, U.; Gilgen, P.; Heimgartner, H.; Hansen, H. J.; Schmid, H.; *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1393.
- 486. Padwa, A.; Dean, D.; Smolanoff, J.; *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4087.
- 487. Wong, M. W.; Wentrup, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7743.

7. A disszertáció alapjául szolgáló közlemények listája

Az előzmények

1. Nyerges, M.; Bitter, I.; Kádas, I.; Tóth, G.; Tőke, L. 1,3-Dipolar Cycloaddition Approach towards the Stereoselective Preparation of Aza-Cephalotaxine Skeleton *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4413.
2. Nyerges, M.; Bitter, I.; Kádas, I.; Tóth, G.; Tőke, L. 1,3-Dipolar Cycloaddition Approach towards the Stereoselective Preparation of Aza-Cephalotaxine Skeleton *Tetrahedron* **1995**, 51, 11489.
3. Nyerges, M.; Rudas, M.; Tóth, G.; Herényi, B. Kádas, I.; Bitter, I.; Tőke, L. Influence of Ag(I) and Li(I) Catalysts for 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides. Reversal of the Stereochemistry *Tetrahedron* **1995**, 51, 13321.
4. Nyerges, M.; Balázs, L.; Bitter, I.; Kádas, I.; Kövesdi, I.; Tőke, L. *trans*-3-Aryl-4-Nitro-Pyrrolidines via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nonstabilized Azomethine Ylide to β -Nitro-Styrenes *Tetrahedron* **1995**, 51, 6783.
5. Groundwater, P.W.; Hibbs, D.E.; Hursthouse, M.B.; Nyerges, M.; An Efficient Synthesis of Reduced Flavone via Diels-Alder Addition to 4*H*-Pyran-4-ones, *Heterocycles*, **1996**, 43, 745.
6. Groundwater, P.W.; Hibbs, D.E.; Hursthouse, M.B.; Nyerges, M.; Synthesis and reactions of reduced flavones *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 163.
7. Nyerges, M.; Rudas, M.; Szántay, Cs., Jr.; Bitter, I.; Tőke, L. 1,3-Dipolar Cycloaddition Approach to Indolic Aza-analogues of Cephalotaxine *Tetrahedron* **1997**, 53, 3269.
8. Nyerges, M.; Application of cycloaddition reactions in the synthesis of antitumor alkaloid analogues and flavonoids *Magyar Kémiai Folyóirat*. **1997**, 103(3), 132.

A disszertációban bemutatott kutatások:

9. Groundwater, P.W.; Sharif, T.; Arany, A.; Hibbs, D.E.; Hurthhouse, M.B.; Nyerges, M.; Novel synthesis of didehydroamino acids *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1433.
10. Arany, A.; Groundwater, P.W.; Nyerges, M.; 1,7-Electrocyclization of non-stabilised azomethine ylides *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3267.
11. Groundwater, P.W.; Sharif, T.; Arany, A.; Hibbs, D.E.; Hurthouse, M.B.; Garnett, I.; Nyerges, M.; A Novel Synthesis of Didehydroamino Acid Esters from Azomethine Ylides *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2837.
12. Nyerges, M.; Gajdics, L.; Szöllösy, Á.; Tőke, L.; 2-Oxoindolin-3-ylidene Derivatives as 2π Components in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides *Synlett* **1999**, 111.

13. Groundwater, P.W.; Nyerges, M.; 1,7-Electrocyclisations of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated 1,3-Dipoles - *Advances in Heterocyclic Chemistry* - **1999**, 73, 97-129.
14. Rudas, M.; Fejes, I.; Nyerges, M.; Szöllösy, Á.; Töke, L.; Groundwater P.W.; Substituent Effects on $4\pi + 2\pi$ Cycloadditions to Some 4*H*-Pyran-4-one Derivatives *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1999**, 1167.
15. Pak C.S; Nyerges, M.; A New Synthesis of Pyrrole-2-Carboxylic Acids *Synlett* **1999**, 1271.
16. Pak C.S; Nyerges, M.; Tandem in situ Generation of Azomethine Ylides and Nitro-Ethylene: Synthesis of 3-Unsubstituted-4-Nitro-Pyrrolidines *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, 20, 633.
17. Arany, A.; Bendell, D.; Groundwater, P.W.; Garnett, I.; Nyerges, M.; 1,7-Electrocyclization of Non-Stabilised $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Azomethine Ylides *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1999**, 2605.
18. Fejes I., Nyerges, M., Töke, L., Pak C.S; Tandem in situ Generation of Azomethine Ylides and Nitro-Ethylene: Synthesis of 3-Unsubstituted-4-Nitro-Pyrrolidines *Tetrahedron* **2000**, 56, 639.
19. Groundwater, P.W.; Nyerges, M.; Fejes, I.; Hibbs, D.E.; Bendell, D.; Anderson, R.J.; McKillop, A.; Sharif, T.; Zhang W.; Preparation and Reactivity of Some Stable Nitrile Oxides and Nitrones - *ARKIVOC - The Electronic Journal of Organic Chemistry* **2000**, 1, Part 5, ms 0066.
20. Fejes I.; Nyerges, M.; Töke, L.; An Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Approach to the Tricyclic Core of Martinelline and Martinellic Acid *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7951.
21. Fejes I.; Nyerges, M.; Blaskó, G.; Töke, L.; Pak C.S; A New Synthesis of 3,5-Diaryl-Pyrrole-2-Carboxylic Acids and Esters *Tetrahedron* **2000**, 43, 8545.
22. Fejes I.; Nyerges, M.; Szöllösy Á.; Blaskó, G.; Töke, L.; 2-Oxoindolin-3-ylidene Derivatives as 2π Components in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides *Tetrahedron* **2001**, 57, 1129.
23. Nyerges, M.; Fejes, I.; Töke, L.; Azomethine ylides; Cycloadditions and Electrocyclisations; *Research News, Budapest University of Technology and Economics* **2001**, 2, 15.
24. Nyerges, M.; Fejes, I.; Virányi, A.; Groundwater, P.W.; Töke, L.; A New Convenient Synthesis of 2-Dimethylamino-1-Arylethanols *Synthesis* **2001**, 1479.
25. Nyerges, M.; Fejes, I.; Virányi, A.; Groundwater, P.W.; Töke, L.; Synthesis of Indazole-*N*-Oxides via the 1,7-Electrocyclisation of Azomethine Ylides *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5081.
26. Groundwater, P.W.; Garnett, I.; Morton, A. J.; Sharif, T.; Coles S.J.; Hursthouse, M.B.; Nyerges, M.; Anderson, R.J.; Bendell, D.; McKillop, A.; Zhang W.; Unexpected Dimerizations of Nitrile Ylides to Imidazoles *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **2001**, 2781.

27. Nyerges, M., Arany, A., Fejes, I.; Groundwater, P.W.; Zhang, W.; Bendell, D., Anderson, R.J.; Tőke L.; The Generation and Reactivity of Stabilised $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Azomethine Ylides — Isolation of Novel Piperazine-6-carboxylates *Tetrahedron*, **2002**, 58, 845.
28. Nyerges, M.; Fejes, I.; Tőke, L.; Convenient Synthesis of the Pyrrolo[3,2-*c*]quinoline Core of Martinelline Alkaloids *Synthesis* **2002**, 1823.
29. Nyerges M., Tőke L.; Generation of Azomethine Ylides by Condensation of Aldehydes with *N*-Substituted α -Amino Esters. - *Nitrogen, Oxygen and Sulfur Ylide Chemistry - A Practical Approach in Chemistry*. Ed.: Clark J.S.; Oxford University Press **2002**, 204-208.
30. Nyerges M., Tőke L.; Generation of Non-Stabilised Azomethine Ylides - *Nitrogen, Oxygen and Sulfur Ylide Chemistry - A Practical Approach in Chemistry*. Ed.: Clark J.S.; Oxford University Press **2002**, 209-212.
31. Nyerges, M.; Virányi, A.; Pintér, Á.; Tőke, L.; 1,7-Electrocyclisations of Stabilised Azomethine Ylides *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 793.
32. Pintér, Á.; Nyerges, M.; Virányi, A.; Tőke, L.; Synthesis of Pyrrolo[3,4-*c*]quinolines by 1,5-Electrocyclisation of Non-Stabilised Azomethine Ylides *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2343.
33. Nyerges, M., Bendell, D., Arany, A., Hibbs, D.E., Coles, S.J., Hursthouse, M.B., Groundwater, P.W., Meth-Cohn O.; Silver Acetate Catalysed Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of Imines and Chiral Acrylamides *Synlett*. **2003**, 947.
34. Nyerges, M.; Virányi, A.; Tőke, L.; A Convenient Synthesis of Pyrrolo[3,4-*c*]quinolines *Heterocyclic Communication*, **2003**, 239.
35. Virányi, A.; Nyerges, M.; Blaskó, G.; Tőke L.; A Convenient Synthesis of Pyrrolo[3,4-*c*]quinolines *Synthesis* **2003**, 2655.
36. Pintér, Á.; Nyerges, M.; Synthesis of Pyrrolo[3,4-*c*]quinolines by 1,5-Electrocyclisation of Non-Stabilised Azomethine Ylides *Periodica Politechnica, Chemical Engineering* **2003**, 83.
37. Nyerges, M.; Construction of Pyrrolo[3,2-*c*]quinolines - Recent Advances in the Synthesis of the Martinelline Alkaloids *Heterocycles* **2004**, 63, 1685.
38. Nyerges, M.; Virányi, A.; Zhang, W.; Groundwater, P.W.; Blaskó, G.; Tőke, L.; Synthesis of Indazole-*N*-Oxides via the 1,7-Electrocyclisation of Azomethine Ylides - *Tetrahedron* **2004**, 60, 9937.
39. Nyerges, M.; Virányi, A.; Marth G.; Dancsó A.; Blaskó G.; Tőke L.; 3-Nitrochromene Derivatives as 2π Components in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides *Synlett* **2004**, 2761.
40. Nyerges M., Pintér, Á. Virányi A., Bitter I., Tőke L.; Synthesis of Benz[5,6]azepino[4,3-*b*]indoles by 1,7-Electrocyclisation of Azomethine Ylides *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 377.

41. Nyerges, M., Bendell, D., Arany, A., Hibbs, D.E., Coles, S.J., Hursthouse, M.B., Groundwater, P.W., Meth-Cohn O.; Silver Acetate Catalysed Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of Imines and Chiral Acrylamides *Tetrahedron* **2005**, 61, 3745.
42. Nyerges, M., Somfai, B.; Tóth, J.; Dancsó, A.; Blaskó G.; Tőke L.; A Novel One-Pot, Three Component Access to Hexahydro-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines by an Alkylation - Dehydrohalogenation - 1,3-Dipolar Cycloaddition Sequence *Synthesis* **2005**, 2039.
43. Nyerges, M.; Pintér, Á.; Virányi, A.; Blaskó, G.; Tőke, L.; Synthesis of Pyrrolo[3,4-*c*]quinolines by 1,5-Electrocyclisation of Non-Stabilised Azomethine Ylides *Tetrahedron* **2005**, 61, 8199.
44. Nyerges, M., Dancsó, A.; Bitter, I.; Blaskó G.; Tőke L.; Novel Reactions of 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline and 3,4-Dihydro- β -carboline with Dipolarophiles *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6927.
45. Nyerges, M., Tőke L.; 1,5-Electrocyclisation of Azomethine Ylides Leading to Pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines — Concise Construction of the Lamellarine Skeleton *Tetrahedron Lett* **2005**, 46, 7531.
46. Nyerges, M., Virányi, A.; Tóth J.; Blaskó G.; Tőke L.; Synthesis of New β -Carboline Derivatives via 1,7-Electrocyclisation of Azomethine Ylides *Synthesis* **2006**, *közlésre elfogadva*.
47. Tóth J.; Dancsó, A.; Blaskó G.; Tőke L.; Groundwater, P.W.; Nyerges, M., 1,7-Electrocyclization Reactions of Stabilised $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Azomethine Ylides *Tetrahedron* **2006**, *közlésre beküldve*.
48. Nyerges, M.; Virányi, A.; Marth G.; Dancsó A.; Blaskó G.; Tőke L.; 3-Nitrochromene Derivatives as 2π Components in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides *Tetrahedron* **2006**, *közlés alatt*.

További, nem a disszertáció témájához kapcsolódó publikációk:

49. Balázs, L.; Nyerges, M.; Kádas I.; Tőke L. Synthesis of 6(5H)-Phenantridones *Synthesis* **1995**, 1373.
50. Drewe J A.; Groundwater P W.; Munawar M A.; Nyerges M. Novel inhibitors of protein tyrosine kinases. *Journal of Pharmacy & Pharmacology* **1995** 47(12B). 1074.
51. Rudas, M.; Nyerges, M.; Pete, B.; Tőke L.; Groundwater P.W.; A Convenient Regioselective Synthesis of Pyrano[3,2-*b*]acridones Involving Nucleophilic Addition to Benzyne *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7003.
52. Arany A., Meth-Cohn O., Nyerges M.; DOTTADs-readily made novel metal ligands with multivariant functionality and chirality *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1115.

53. Rudas, M.; Nyerges, M.; Tőke, L.; Groundwater, P.W., Regioselective Synthesis of Demethoxyisoacronycine Involving Nucleophilic Addition to Benzyne *Heterocycles*, **2003**, *60*, 817.
54. Arany, A.; Meth-Cohn, O.; Nyerges, M.; DOTTADs - readily made novel metal ligands with multivariant functionality *Organic & Biomolecular Chemistry* **2003**, 1545.
55. Gegő, Cs. L.; Máté, A. G.; Nyerges, M.; Schneider, G.; Garaczi, S.; Óndi, L.; Lukács, F.; Process for the preparation of Lamotrigine and intermediates thereof – *Hung. Patent* – HU 0103073 (**2003-04-28**) (EP1311492, WO03008393).
56. Arany, A.; Meth-Cohn, O.; Berhész I.; Nyerges, M.; DOTTADs - readily made novel metal ligands with multivariant functionality - *trans*-DOTTADs and *semi*-DOTTADs *Organic & Biomolecular Chemistry* **2003**, 2164.
57. Anderson, R.J.; Groundwater, P.W.; Nyerges, M.; Iminoacyl Halides and Oxy Functions – in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*. Vol. 5. Ed.: R.C.F. Jones; Elsevier **2005**.